



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania****Gaucher disease – recommendations concerning diagnosis, treatment and monitoring**

Piotr Hasiński¹, Mirosław Bik-Multanowski², Magdalena Koba-Wszędobyl³,
Mieczysław Walczak⁴, Marek Bubnowski⁵, Agnieszka Milewska-Kranc⁶,
Andrzej Smyk⁷, Maciej Machaczka^{8,9,*}

¹ Oddział Internistyczny o profilu gastroenterologicznym Szpitala Miejskiego w Tychach Sp. z o.o., Kierownik jednostki: lek. Daniela Rubisz-Warmuz, Tychy, Polska

² Zakład Genetyki Medycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska, Kierownik jednostki: dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski

³ Zespół Opieki Zdrowotnej, Kierownik jednostki: dr n. med. Ryszard Ściborski, Oława, Polska

⁴ Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak, Szczecin, Polska

⁵ Oddział Chorób Wewnętrznych Miedziowego Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie, Kierownik jednostki: lek. Zbigniew Szpich, Lubin, Polska

⁶ Proper Medical Writing, Warszawa, Polska

⁷ Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme, Warszawa, Polska

⁸ Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

⁹ Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Sztokholm, Szwecja

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 15.10.2017

Zaakceptowano: 20.10.2017

Dostępne online: 05.11.2017

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- objawy kliniczne
- dzieci
- dorośli
- leczenie
- monitorowanie

ABSTRACT

The following recommendations are the first complete document concerning the diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher disease (GD) in Poland. GD is a rare, genetically determined storage disorder, involving deficiency or absence of glucocerebrosidase activity, a lysosomal enzyme that digests glucosylceramide. Glucosylceramide excessively accumulates in the monocyte-macrophage system (Gaucher cells), which in turn accumulate primarily in the bone marrow, spleen and liver. In the most severe forms of the disease, central nervous system is also involved. There are three clinical types of Gaucher disease, and the primary criteria for their differentiation is the involvement of the central nervous system, and the rate of symptom progression. The least severe and most common is type 1 GD, characterised mainly by hematological manifestations, such as thrombocytopenia and anemia, splenomegaly, hepatomegaly and skeletal involvement (bone pain, bone deformities, pathological fractures). Types 2 and 3 GD involve various

* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; Fax: +46-8-7748725.

Adres email: maciej.machaczka@ki.se (M. Machaczka).

<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.001>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Gaucher disease
- Clinical symptoms
- Children
- Adults
- Treatment
- Monitoring

central nervous system manifestations. Diagnosis of Gaucher disease is difficult, particularly in individuals from families without prior GD history. Gaucher disease is characterised by a heterogenic disease course and is rarely considered in differential diagnosis. This presents a major problem, as correct diagnosis and treatment implementation are often delayed by many years. This can lead to serious complications and even premature death of the patient. Currently, the primary therapeutic approach is an enzyme replacement therapy, involving an intravenous administration of recombinant glucocerebrosidase. Treatment of mild and moderate forms of the disease also includes an oral therapy which inhibits the production of glucocerebroside.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Choroba Gauchera (*Gaucher disease*; GD) jest najczęstszą lizosomalną chorobą spichrzeniową (*lysosomal storage disease*; LSD) [1]. LSD to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, które zależą od niedoboru enzymów lizosomalnych oraz, w rzadszych przypadkach, białek pozalizosomalnych. Oprócz GD do LSD zalicza się ponad 60 innych chorób, w tym chorobę Fabry'ego, mukopolisacharydozy (np. choroba Hurlera, zespół Huntera, zespół Maroteaux-Lamy'ego) i chorobę Pompego [2]. Wszystkie choroby spichrzeniowe charakteryzują się przewlekłym, postępującym przebiegiem oraz zajęciem wielu narządów i układów.

Za objawy kliniczne GD odpowiada krytyczne zmniejszenie lub brak aktywności enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy (inne nazwy: beta-glukocerebrozydaza, beta-glukozydaza, kwaśna beta-glukozydaza, glukozylceramidaza, cerebrozydo-beta-glukozydaza, beta-cerebrozydaza, glukohydrolaza beta-D-glukozylo-N-acylosfingozyny, E.C.3.2.1.45), co prowadzi do odkładania się glukocerebrozydu w komórkach organizmu, zwłaszcza w układzie monocytów-makrofagów [1]. Choroba ta została opisana po raz pierwszy

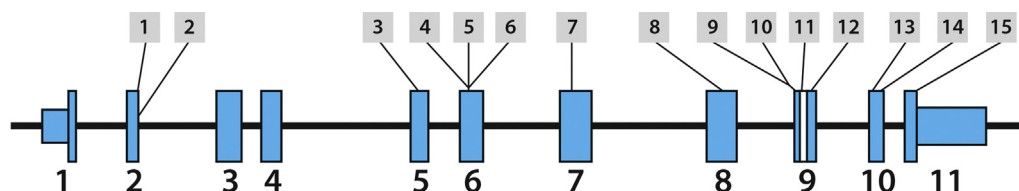
w 1882 roku przez Philippe'a Gauchera, od którego nazwiska nosi swoją nazwę.

Etiologia

GD dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Powoduje ją mutacja w genie kodującym glukocerebrozydazę (GBA1) znajdującym się w rejonie q21 chromosomu 1 (1q21). U ponad 80% chorych stwierdza się obecność mutacji punktowych genu GBA1 [3, 4].

Obecnie znanych jest ponad 600 mutacji genu GBA1, które mogą prowadzić do rozwoju GD [4] [Ari Zimran – komunikacja ustna] (Ryc. 1).

Według międzynarodowego rejestru GD (*International Collaborative Gaucher Group*; ICGG) za występowanie opisywanego schorzenia odpowiadają głównie cztery mutacje: p.N370S, c.84_85insG, p.L444P oraz IVS2+1G>A. Wśród ludności żydowskiej pochodzenia aszkenazyjskiego odpowiadają one za 90% przypadków GD, a u innych chorych na GD za 50-60% [5]. Najczęściej spotykany jest allel p.N370S. Udział procentowy określonych genotypów w polskiej populacji chorych na GD przedstawiono w tabeli I [6].

**LEGENDA:**

1 c.84_85insG (84GG)	6 c.754T>A (F213I)	11 c.1263del55 (Δ55)
2 c.115+1G>A (IVS2+1G>A)	7 c.887G>A (R257Q)	12 c.1342G>C (D409H)
3 c.475C>T (R120W)	8 c.1090G>A (G325R)	13 c.1448C>T (L444P)
4 c.680A>G (N188S)	9 c.1226A>G (N370S)	14 c.1504C>T (R463C)
5 c.721G>A (G202R)	10 c.1246G>A (G377S)	15 c.1604G>A (R496H)

Ryc. 1 – Mutacje genu GBA1 (podano nazwy zgodne z aktualnie obowiązującą nomenklaturą i nazwy zwyczajowe)

Tabela I – Udział procentowy określonych genotypów w polskiej populacji chorych na GD
Table I – Percentage of different GBA1 genotypes amongst Polish population of GD patients

Wariant (nazwy zwyczajowe)	Udział w populacji chorych
p.N370S/p.N370S	29%
p.N370S/?	20%
p.N370S/p.L444P	16%
p.N370S/c.84_85insG	12%
p.L444P/p.L444P	6%
p.L444P/?	3%
p.N370S/IVS2+1G>A	3%

U większości chorych rodzaj stwierdzanych mutacji GBA1 nie wpływa jednoznacznie na fenotyp choroby, a heterogenność objawów, epizodów zaostrzeń i progresji GD jest obserwowana u osób z tym samym genotypem [7]. Stwierdzono jednak, że występowanie przynajmniej pojedynczej mutacji c.1226A>G (p.N370S) chroni chorego przed rozwojem ciężkich objawów neurologicznych, natomiast homozygotyczność c.1448T>C (p.L444P) stwierdzana jest najczęściej w neuronopatycznych postaciach GD [8].

Homozygotyczność p.N370S/p.N370S jest z reguły związana z lekkimi objawami choroby pojawiającymi się u dorosłych [3]. Porównanie nasilenia objawów u heterozygot i homozygot wykazało różnice w częstości pojawiania się uszkodzeń kości (odpowiednio 26% i 17%), niedokrwistości (29% i 18%), małopłytkowości (62% i 52%), hepatomegalii (72% i 44%), splenomegalii (91% i 73%) i obniżonej gęstości mineralnej kości (51% i 49%) [9].

U chorych z GD o ciężkim przebiegu najczęściej występuje allel p.L444P. Homozygotycznych chorych charakteryzuje najczęściej występowanie objawów neurologicznych (GD3 i GD2), a także silnie zgarbiona sylwetka (kifoskolioza), wynikająca z klinowatego kształtu jednego lub więcej kręgow, prowadząca do deformacji klatki piersiowej i kręgosłupa [10]. Ponadto często rozwija się u tych chorych padaczka miokloniczna niepoddająca się terapii [11].

Allel p.D409H jest drugim pod względem częstości występowania u chorych z GD3. Unikatowy fenotyp mają chorzy z genotypem p.D409H/p.D409H. Charakterystyczne dla nich objawy choroby to zwężenie aorty i zastawek serca, niewydolność wieńcowa, wodogłowie i zniekształcenie szkieletu. Niewydolność układu sercowo-naczyniowego jest w tej grupie główną przyczyną zgonów we wczesnym wieku [12].

Wśród chorych z GD nie stwierdzono osób homozygotycznych pod względem alleli c.84_85insG lub IVS2+1G>A i zakłada się, że takie genotypy są letalne. U heterozygotycznych dzieci rozwija się najczęściej podostra forma choroby z postępującym pogorszeniem funkcji układu oddechowego. Śmierć następuje w pierwszej lub drugiej dekadzie życia [13–16].

Genotyp może mieć również wpływ na czas pojawienia się pierwszych objawów GD, a co za tym idzie, również rozpoznania choroby. U homozygot p.N370S/p.N370S pierwsze objawy pojawiają się średnio w wieku 30,1 roku ($\pm 19,1$), a u heterozygot p.N370S/p.L444P, p.N370S/c.84_85insG odpowiednio w wieku 17,4 roku i 6 lat [17]. W przypadku homozygot p.L444P/p.L444P oraz p.D409H/p.D409H

i heterozygot p.L444P/? objawy choroby są zauważalne odpowiednio średnio w 1. roku życia, w wieku 4–5 i 2–4 lat [18, 19].

Patofizjologia

Glukocerebrozydaza rozkłada glikozyloceramid (glukocerebrozyd), składnik błon komórkowych, pośredni metabolit w syntezie i katabolizmie glikosfingolipidów [3]. Mutacja w genie kodującym glukocerebrozydazę powoduje obniżenie aktywności tego enzymu, co prowadzi do gromadzenia się nierozłożonego substratu w układzie monocytów-makrofagów. Wypełnione glukocerebrozydem makrofagi określa się mianem komórek Gauchera. Komórki te kumulują się w szpiku kostnym, śledzionie i wątrobie [1, 20], a w rzadkich przypadkach w płucach, sercu, nerkach i jelitach [21]. Komórki Gauchera mają zróżnicowaną morfologię [22] (Ryc. 2).

Uważa się, że obecność komórek Gauchera w narządzie wywołuje jego reakcję zapalną [2, 3, 20]. W typach neuronopatycznych GD uszkodzeniu ulegają neurony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3, 20, 23], ale dokładny mechanizm leżący u podłoża tego procesu nie został dotychczas wyjaśniony. Przypuszcza się, że dochodzi do neurodegeneracji z powodu działania toksyn aktywowanych obecnością glikozyloceramidu w komórkach OUN [3, 20, 24].

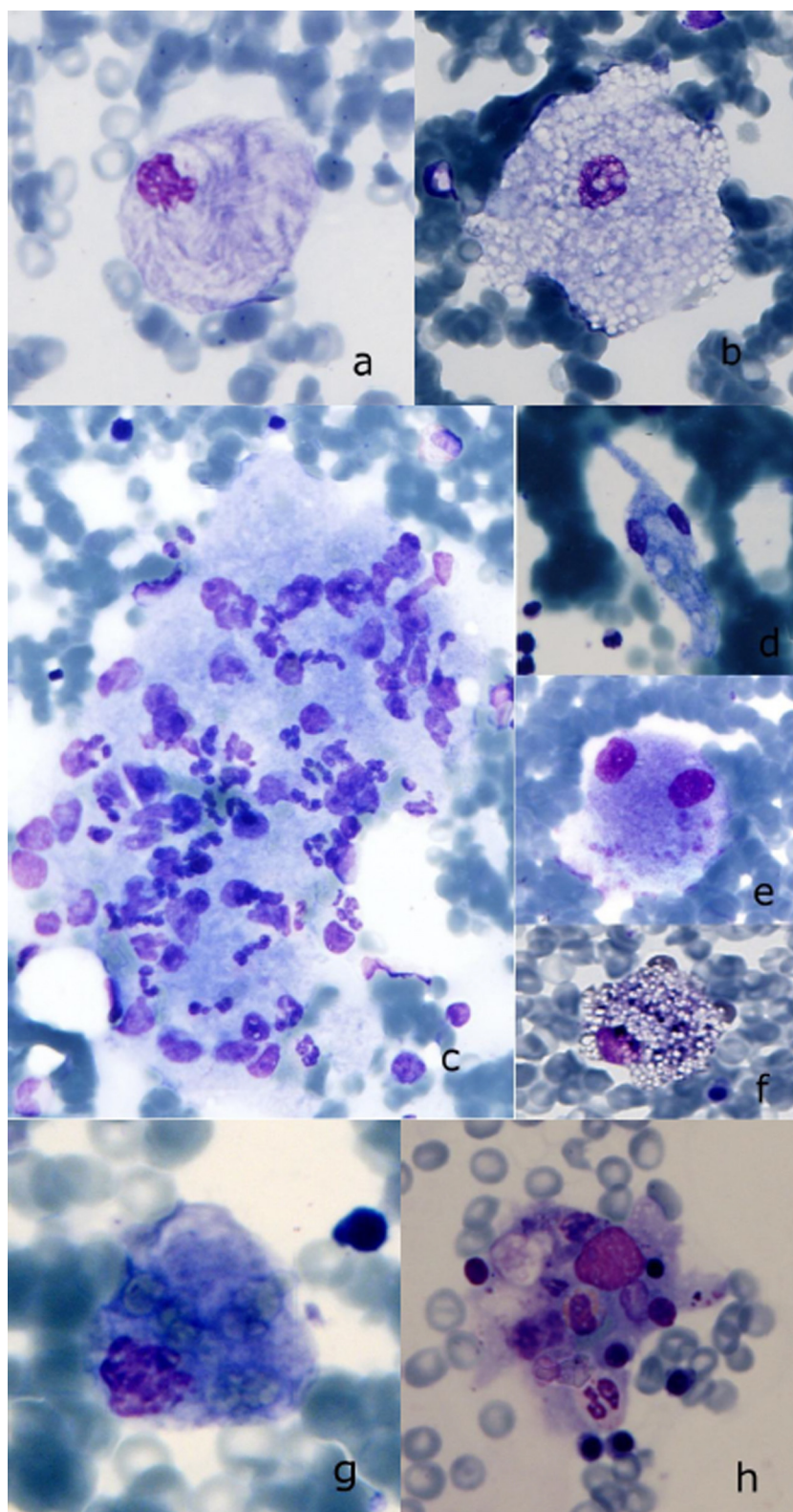
Epidemiologia

GD należy do grupy chorób rzadkich i występuje z jednakową częstością u obu płci [25]: od 1 na 20 000 do 1 na 75 000 żywych urodzeń w populacji ogólnej [2, 3, 20, 25–27], przy chorobowości pomiędzy 1 na 40 000 a 1 na 200 000 mieszkańców [2, 3, 25, 28]. GD jest częściej rozpowszechniona wśród ludności żydowskiej pochodzenia aszkenazyjskiego (wschodnioeuropejskiego) – w tej populacji chorobowość sięga 1 na 850 osób, choroba dotyka średnio 1 żywo urodzonego noworodka na 450.

Najczęstszym typem GD jest typ 1 (GD1), nieneuronopatyczny [28], jednak w wybranych populacjach zamieszkujących dany teren dominować może inny typ. Przykładem jest częste występowanie GD typu 3 (GD3) w populacji zamieszkującej północne regiony Szwecji – Norrbotten i Västerbotten (typ Norrbotnicki GD) [29, 30]. Dane na temat polskich chorych z GD leczonych metodą enzymatycznej terapii zastępczej, ETZ (enzyme replacement therapy; ERT), przedstawiono w tabeli II.

Podział kliniczny

Większość objawów GD (hematologiczne, trzewne, z układu kostnego) zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów, ale najważniejszym kryterium różnicującym poszczególne typy kliniczne tej choroby jest zajęcie OUN oraz dynamika rozwoju objawów [32]. W ostatnich latach mówi się raczej o kontinuum fenotypów GD, jednak w praktyce klinicznej w dalszym ciągu funkcjonuje użyteczny podział



Ryc. 2 – Komórka Gauchera w rozmazie z punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie MGG). Komórki o typowej (ekscentrycznie położone jądro komórkowe, piankowata, pofałdowana cytoplazma) (A) i atypowej (B-H) morfologii [22]

Tabela II – Polscy chorzy z GD leczeni metodą enzymatycznej terapii zastępczej [6, 31]
Table II – Polish GD patients treated with enzyme replacement therapy [6, 31]

Liczba chorych	68
Płeć	26 mężczyzn, 42 kobiety
Wiek rozpoznania	Cała grupa: od 1 roku do 51 lat; chorzy z GD3 z genotypem p.L444P/p.L444P (homozygoty) zdiagnozowani w wieku od 1 roku do 9 lat (średnio w 3. roku życia)
Wiek rozpoczęcia leczenia	Przed powołaniem Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych (2009 r.) średnio 5 lat od rozpoznania choroby (najstarsi chorzy byli zdiagnozowani jeszcze przed wprowadzeniem enzymatycznej terapii zastępczej); po powołaniu zespołu – bezpośrednio po postawieniu rozpoznania choroby (w przypadku wskazań do leczenia)
Typy mutacji (genotyp)	Genotyp znany dla 32 chorych; 16 chorych z GD3 – 12 (75%) z genotypem p.L444P/p.L444P; 16 chorych z GD1 – u 14 (87%) jedna mutacja p.N370S
Liczba chorych zakwalifikowanych do leczenia w roku 2010/w następnych latach	57/11 (w tym 17 chorych z GD3 i 46 chorych z GD1)
Liczba chorych nadal otrzymujących leczenie	63
Zakres dawek	15–60 j./kg mc.

Tabela III – Klasyfikacja kliniczna choroby Gauchera według podziału Knudsona i Kaplana z 1962 roku w modyfikacji z 1997 roku [33] oraz 2015 roku [32]
Table III – Clinical classification of Gaucher disease according to Knudson and Kaplan classification from 1962, with modifications from 1997 [33] and 2015 [32]

Podtyp	Typ 1	Typ 2	Typ 3		
			3a	3b	3c
Początek choroby (wiek)	>1. r.ż.	<1. r.ż.	>10. r.ż.	<5. r.ż.	2.–20. r.ż.
Hepatosplenomegalia	++	±	±	+++	+
Zajęcie układu kostnego	++	-	-	+++	-
Apraksja okoruchowa	-	+	+	+	+
Postępujące zajęcie mózgu	-	+++	+	±	±
Zajęcie zastawek serca	-	-	-	-	+++
Zmętnienie rogówki	-	BD	BD	BD	+
Okres przeżycia (w latach)	60–80	<3	<20	30–60	<20

BD – brak danych, r.ż. – rok życia.

choroby na 3 typy, w zależności od niewystępowania (GD1) lub występowania (GD2 i GD3) objawów neurologicznych (Tab. III).

Choroba Gauchera typu 1 (typ nieneuropatyczny, tzw. dorosłych)

Jest to najczęściej spotykana postać GD. Do najbardziej typowych objawów GD1 należą powiększenie śledziony, małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie wątroby oraz zajęcie układu kostnego [1, 21, 34]. Małopłytkowość i splenomegalia o różnym stopniu nasilenia są zazwyczaj stwierdzane w momencie rozpoznania GD.

Typowymi, chociaż niespecyficznymi, objawami, które można zaobserwować u chorych na GD1, są:

- męczliwość,
- skłonność do krwawień,
- skłonność do infekcji,
- powiększający się obwód brzucha oraz dyskomfort w jamie brzusznej,
- upośledzenie tempa wzrastania,
- bóle kostne, deformacje kostne i złamania patologiczne,
- przebarwienia skórne.

W GD1 stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia parkinsonizmu, neuropatii obwodowej, nadciśnienia

wrotnego oraz powikłań ze strony układu oddechowego [35, 36].

Chorzy z łagodnym przebiegiem choroby są zwykle diagnozowani w późniejszych latach życia głównie z powodu małopłytkowości lub splenomegalii [37]. Nierzadkie jest rozpoznawanie GD1 przypadkowo podczas badań spowodowanych innym problemem medycznym [2].

Splenomegalia

Splenomegalie, spowodowaną gromadzeniem się w śledzionie komórek Gauchera, obserwuje się u większości chorych na GD1 [20]. Powiększenie śledziony, nawet do 7,5-krotnej prawidłowej wielkości, może powodować dolegliwości bólowe lub dyskomfort w lewej okolicy podżebrzowej. Spora-dycznie występują zawały śledziony. W sytuacji bardzo znacznego powiększenia narządu może dojść do jego pęknięcia [38].

Zaburzenia hematologiczne

Do najczęstszych objawów hematologicznych GD należą łagodna niedokrwistość i trombocytopenia poniżej <80 tys./mm³. Typowymi objawami wynikającymi z takich zaburzeń są skłonność do siniaków, przewlekłe zmęczenie i osłabienie [27, 39], czego przyczyną jest przede wszystkim nadmierne niszczenie elementów morfotycznych krwi przez powięk-

szoną śledzionę [1]. Z progresją choroby stężenie płytek krwi może osiągać wartości $<20 \text{ tys.}/\mu\text{l}$, co objawia się skłonnością do krwawień i powstawania wybroczyn na skórze.

Hepatomegalia

Hepatomegalia towarzyszy zwykle powiększeniu śledziony i zazwyczaj występuje w mniejszym stopniu niż splenomegalia. W rzadkich przypadkach dochodzi do rozwinięcia zaburzenia funkcjonowania wątroby [2]. Nasilenie objawów hepatomegalii często obserwuje się po splenektomii, co jest spowodowane zwiększonym gromadzeniem się komórek Gauchera w wątrobie.

Zaburzenia kostne

Do objawów ze strony układu kostnego w GD należą [2, 40–42]:

- tępy ból, często zlokalizowany w obrębie kończyn dolnych,
- deformacje kości długich,
- złamania patologiczne drobnych kości (śródręcze, nadgarstek) i kości długich,
- bóle stawów,
- przełomy kostne (ataki silnego bólu kości z gorączką, leukocytozą i poczuciem ciężkiej choroby),
- obniżona gęstość mineralna kości,
- zaburzenia w budowie kości korowej,
- osteoliza i torbiele kostne,
- ogniska osteosklerotyczne,
- martwica jałowa kości,
- wtórne uszkodzenia powierzchni stawów,
- upośledzenie wzrostu kości długich.

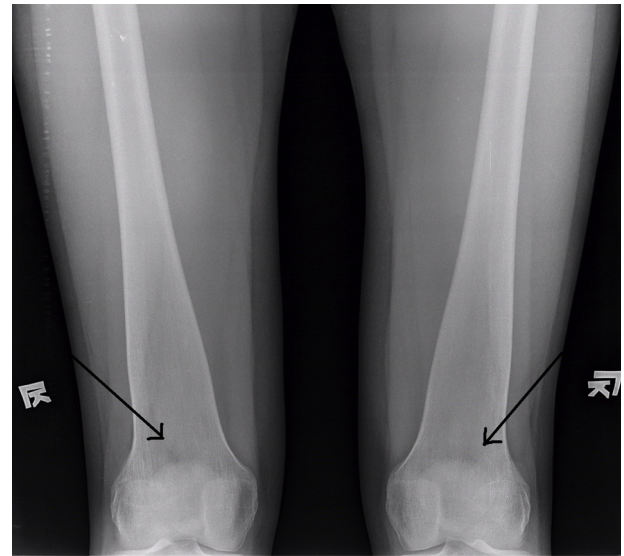
U około 90% chorych, niezależnie od wieku, stwierdza się zmiany radiologiczne układu kostnego, ale nie zawsze towarzyszą im objawy kliniczne [34]. Zaburzenia kostne mogą występować niezależnie od innych objawów GD. U niektórych chorych nieznacznym objawom hematologicznym lub narządowym towarzyszą znacznie nasilone zmiany w zakresie układu kostnego [27, 28, 42, 43]. Powikłania kostne w GD zwykle mają charakter przewlekłe postępujący i niekiedy nieprzewidywalny.

Objawy ze strony układu kostnego związane są z gromadzeniem się komórek Gauchera w szpiku kostnym oraz z nieprawidłową przebudową kości, poprzedzającymi występowaniem złamań i uszkodzeń stawów [42]. Zmiany w strukturze kości charakterystyczne dla GD są skutkiem ścieńczenia warstwy korowej i nieprawidłowej resorpcji kostnej, czego przykładem jest deformacja o typie kolby Erlenmeyera dystalnej części kości udowej (Ryc. 3) oraz okolic nadkłykciowych kości kolana, barku i biodra [27, 34].

Utrata masy kostnej jest bardzo częsta u chorych z GD1 i ma związek ze splenektomią oraz genotypem GBA1 [28, 44].

Martwica kości może rozwijać się skrycie we wczesnych stadiach choroby i powodować ból kostny [27]. Jej przyczyny nie zostały do końca zbadane. Przyjmuje się, że duże znaczenie odgrywają w tym procesie zmiany zatorowe w mikrokrążeniu kości oraz masywne gromadzenie się komórek Gauchera w szpiku kostnym.

U dzieci zajęcie kości w GD1 objawia się często w postaci opóźnienia wzrostu, zwłaszcza w okresie dojrzewania [27, 28].



Ryc. 3 – Charakterystyczna dla choroby Gauchera deformacja o typie kolby Erlenmeyera dystalnego końca kości udowej (strzałki)

Ból ze strony kości może być przewlekły lub ostry. Bardzo silne dolegliwości bólowe występują podczas przełomów kostnych, czyli epizodów zawałów kości z następującą osteosklerozą. Towarzyszy temu gorączka oraz wzrost liczby białych krwinek bez wyraźnego podłoża infekcyjnego. Ból kostny może nie ustępować nawet pomimo kontrolowania innych objawów choroby oraz stosowania leczenia.

Z upływem czasu, szczególnie u nieleczonych chorych, może dojść do pojawienia się dalszych powikłań choroby, takich jak utrata funkcjonalności stawów biodrowego i barkowego, uszkodzenie warstwy podchrzęstnej stawu i wtórna choroba zwyrodnieniowa stawów. U części chorych może być konieczne wykonanie zabiegu wszczepienia endoprotezy stawowej [34, 43].

Niektóre powikłania kostne, takie jak źle wygojone złamania, zniszczenia stawów czy zmiany zwyrodnieniowe, są nieodwracalne [39, 45]. W przypadku większości chorych na GD1 to właśnie objawy ze strony układu kostnego najbardziej upośledzają codzienne funkcjonowanie i jakość życia.

Jakość życia chorych

U chorych z GD dochodzi do upośledzenia jakości życia, związanego przede wszystkim z występowaniem przewlekłego bólu (w szczególności kostnego oraz trzewnego), ograniczenia mobilności (z powodu powikłań kostnych) oraz przewlekłego zmęczenia i problemów ze snem [46].

Spośród niewielu opracowań dotyczących jakości życia chorych z rozpoznaną GD1, którzy nie są poddawani ETZ, większość wykazała znacznie niższe wskaźniki w porównaniu do standardowej zdrowej populacji referencyjnej w wielu obszarach badanych za pomocą kwestionariusza *The Short Form (36) Health Survey (SF-36)* [46]. W badaniu tym nieleczona GD1 miała największy wpływ na upośledzenie funkcjonowania fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia i vitalność.

Inne istotne aspekty, na które ma wpływ nierozpoznanie lub nieleczenie GD1, to czynniki psychologiczne, takie jak [47]:

- trudności z akceptacją diagnozy,
- wpływ bólu na pracę, karierę i odpoczynek,
- zagadnienia związane z ubezpieczeniem,
- zmiany nastroju i lęk,
- umocnienie więzi rodzinnych oraz relacji społecznych (działanie pozytywne).

Nawet chorzy, którzy otrzymują ETZ, zgłaszają wątpliwości i obawy związane ze swoją chorobą, której przebieg jest często nieprzewidywalny, z okresami nagłych zaostrzeń. Po rozpoczęciu ETZ może dojść do poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem w aspektach zdrowia psychicznego, społecznego i fizycznego oraz budowania w chorym poczucia pewności swojego zdrowia [46].

Choroba Gauchera typu 2 (typ ostry neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy)

W typie ostrym neuronopatycznym występują takie same objawy trzewne i hematologiczne, jak w GD1, jednak są one bardziej nasilone. GD2 jest letalna.

W obrębie typu 2 wyróżnia się dwie postaci [24]:

- perinatalną – objawy stwierdza się prenatalnie, dochodzi do obumarcia płodu lub porodu przedwczesnego i zgonu dziecka z GD2 w okresie noworodkowym,
- klasyczną – noworodek rodzi się donoszony, a choroba objawia się w pierwszych miesiącach życia i gwałtownie postępuje, prowadząc do zgonu zwykle w okresie od 2. do 3. roku życia (typowo z powodu niewydolności oddechowej).

Do najczęstszych objawów GD2 należą:

- w postaci perinatalnej:
 - obrzęk uogólniony (*hydrops foetalis*), któremu towarzyszyć może niska aktywność ruchowa płodu, hepatosplenomegalia, zaburzenie wzrastania i objawy o typie artrogrypozy po urodzeniu;
- w postaci klasycznej:
 - zahamowanie rozwoju psychoruchowego i narastające objawy neurologiczne spowodowane przez postępujące uszkodzenie mózgu: osłabienie odruchów ssania i polykania, zez, drgawki, zaburzenia napięcia mięśniowego z wygórowaniem odruchów ścięgnistych i spastycznością aż do opistotonus, porażenie nadjądrowe, uszkodzenie pnia mózgu z bezdechami i skurczem krtani (*laryngospasmus*),
 - wrodzona rybia łuska (postać uogólniona – *collodion baby*) występująca u około 40% chorych [48], powstająca prawdopodobnie na skutek nieprawidłowych proporcji ceramidów do glukoceramidów w skórze,
 - dysmorfia twarzy, mogąca wynikać z obniżonej elastyczności skóry oraz mikrocefalii będącej odzwierciedleniem uszkodzenia mózgu już w okresie płodowym,
 - hepatosplenomegalia,
 - małopłytkowość z tendencją do pogłębiania się w miarę progresji choroby,
 - niedokrwistość.

Choroba Gauchera typu 3 (typ podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy)

Podobnie jak w GD1, w GD3 stwierdza się różne objawy. Często pierwsze objawy hematologiczne, trzewne i kostne (podobne jak w GD1) oraz neurologiczne pojawiają się już w okresie wczesnodziecięcym (od 1. do 3. roku życia) (Ryc. 4).

Nieleczona GD3 prowadzi do zgonu 50% chorych z typem Norrbotnickim 3b przed ukończeniem 12. r.ż. [49]. Tempo procesu neurodegeneracji jest bardzo indywidualne. Typ 3 został podzielony na trzy podtypy (Tab. III). W podtypie 3a występuje m.in. padaczka miokloniczna, w podtypie 3b agresywna choroba systemowa oraz postępujące porażenie nadjądrowe, w podtypie 3c (związanym z homozygotycznym genotypem D409H) wapnienie zastawek serca, zmętnienie rogówek i zaburzenie widzenia horyzontalnego [24].



Ryc. 4 – Dziecko z chorobą Gauchera typu Norrbotnickiego 3B [32]

Cieężkość przebiegu GD3 zależy od jej podtypu. Ogólnie u chorych z podtypem 3a rokowanie co do czasu przeżycia jest złe [25]. Głównymi źródłami powikłań są napady padaczkowe, które mogą doprowadzić do zgonu. U około 20% chorych stwierdza się trudności z polykaniem, a około 15% nie jest w stanie samodzielnie chodzić [19]. W podtypie 3b zdarza się, że przebieg choroby jest podobny do tego, który obserwuje się w cięższych formach GD1, występują objawy kostne i trzewne [25], natomiast progresja neurologiczna jest mniej nasilona niż u chorych z pozostałymi podtypami GD3 [24, 30]. Rokowanie w łagodnym podtypie 3b przy stosowaniu ETZ jest podobne do tego w ciężkiej GD1, natomiast rokowanie w podtypie 3c plasuje się pomiędzy rokowaniami w podtypach 3a i 3b. Pomimo tych ogólnych uwag należy jednak zawsze pamiętać o możliwości nieprzewidywalnego, indywidualnego przebiegu GD3 [50].

Występowanie nowotworów u chorych na chorobę Gauchera

W literaturze opisano przypadki współwystępowania GD z chorobami nowotworowymi. Najczęściej dotyczyły one złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, takich jak szpiczak mnogi, ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, ziarnica złośliwa i chłoniaki nieziarnicze [51, 52]. Opisywano również występowanie guzów litych u chorych na GD – pierwotnych nowotworów kości, wątroby, nerki, piersi, płuca, OUN, jądra, stercza, okrężnicy, a także czerniaka [53, 54]. U chorych z GD1 obserwuje się też zwiększoną zachorowalność na gammopatie poli-, oligo- i monoklonalne [52]. Z tego powodu zaleca się regularne wykonywanie immunoelektroforezy białek osocza.

U 4,6% chorych z GD zgłoszonych do ICGG stwierdzono występowanie jakiegokolwiek formy nowotworu złośliwego [2]. Amerykańscy chorzy z GD1 są znacznie bardziej narażeni na rozwój nowotworu złośliwego w ciągu całego życia (relatywne ryzyko równe 1,8) w porównaniu do całej populacji północnoamerykańskiej. Szczególnie dotyczy to szpiczaka plazmocytowego (relatywne ryzyko 25) [55]. Weinreb i Lee stwierdzili też wyższy proporcjonalny współczynnik śmiertelności z powodu nowotworów u amerykańskich chorych na GD1 w porównaniu do całej populacji północnoamerykańskiej – 1,54 dla wszystkich nowotworów, a także 9,66 dla szpiczaka plazmocytowego oraz 4 dla nowotworów hematologicznych, raka wątrobowokomórkowego i raka nerki [56]. Dotychczas nie ustalono mechanizmu zwiększonej zachorowalności na nowotwory u chorych z GD.

Leczenie chorych onkologicznych obciążonych GD nie odbiega od standardów terapeutycznych, należy jednak zwrócić szczególną uwagę na współdziałanie zespołu onkologów i lekarza prowadzącego terapię ETZ, aby nie doszło do długich przerw w jej kontynuowaniu.

Chociaż nowotwory są częstą przyczyną śmierci chorych na GD1, nie skracają one przewidywanej długości życia tych chorych w porównaniu do całej populacji [57]. Należy jednak pamiętać, że sama świadomość zwiększonego ryzyka rozwo-

ju nowotworu często powoduje zaburzenia lękowe u tych chorych [56].

Choroba Gauchera a choroba Parkinsona

U chorych z GD1 stwierdza się częstsze występowanie choroby Parkinsona [23, 50, 58]. W literaturze opisano przypadek 51-letniego polskiego chorego z małopłytkowością i splenomegalią od 39. r.ż. chorującego na chorobę Parkinsona, która słabo reagowała na konwencjonalne leczenie przeciwparkinsonowskie. Ostatecznie u mężczyzny rozpoznano GD1, która ujawniła się klinicznie wiele lat po rozpoznaniu choroby Parkinsona [59].

Obecnie trwają badania, które mają na celu ustalenie roli genu GBA1 w rozwoju choroby Parkinsona u nosicieli i chorych na GD1 [35, 60]. Becker i wsp. stwierdzili, że mutacja L444P prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem, a mutacja N370S z mniejszym zachorowania na tę chorobę neurodegeneracyjną w badanej populacji [23]. Co ciekawe, mutacja w genie GBA1 to najczęstszy genetyczny czynnik ryzyka predysponujący do rozwoju choroby Parkinsona, jednak jedynie u osób z dwoma parami zmutowanego genu GBA1 dochodzi do rozwoju GD [61].

Inne choroby współistniejące w chorobie Gauchera

U chorych z GD1 leczonych ETZ występuje zwiększone ryzyko rozwoju nadwagi, insulinooporności i cukrzycy typu 2 [62]. U większości osób z GD1 dodatkowym obciążeniem jest występowanie dyslipidemii w postaci zwiększonego stężenia LDL i obniżonego stężenia HDL w osoczu oraz podwyższonej wartości współczynnika LDL/HDL. Stężenie wyżej wymienionych parametrów ulega stopniowej normalizacji podczas stosowania ETZ [63].

Wskazywano także na częstsze występowanie neuropatii obwodowej wśród chorych na GD1 w porównaniu z populacją ogólną [7].

Nieleczona GD prowadzi do obniżenia stężenia tauryny w surowicy [64]. Główną funkcją tego aminokwasu jest udział w sprzęganiu kwasów żółciowych, co zwiększa ich rozpuszczalność oraz zdolność do emulgacji tłuszczów. Niedobór tauryny stwierdzany w GD zwiększa więc ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej. Innymi czynnikami ryzyka rozwoju kamicy żółciowej u osób z GD są przebyta splenektomia, zajęcie wątroby oraz niedokrwistość [65].

Diagnostyka choroby Gauchera

Opóźnienie w postawieniu prawidłowego rozpoznania dotyczy około 25% chorych na GD1, przez co wdrożenie odpowiedniego leczenia następuje w okresie zaawansowanej choroby. Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów a rozpoznaniem GD zwykle wynosi od 4 do 10 lat. W tym okresie chory poddawany jest licznym badaniom diagnostycznym i odbywa wizyty u wielu specjalistów [37].

U każdego chorego bez objawów klinicznych może dochodzić do rozwoju ukrytych uszkodzeń, często prowa-

Tabela IV – Charakterystyczne objawy choroby Gauchera
Table IV – Symptoms characteristic of Gaucher disease

	Typ 1 (nieneuropatyczny)	Typ 2 (ostry neuronopatyczny, niemowlęcy)	Typ 3 (podostry neuronopatyczny, młodzieńczy)
Informacje ogólne	Większość przypadków GD; objawy pojawiają się w wieku dziecięcym lub dorosłym; część przypadków asymptomatycznych	1% przypadków GD; objawy pojawiają się w życiu płodowym lub okresie noworodkowo-niemowlęcym; postać nieuleczalna	Ogólnie rzadka forma choroby, około 3–5% wszystkich przypadków GD, w Polsce około 1/5 leczonych osób z GD; objawy pojawiają się w okresie niemowlęco-dziecięcym; postać podostra, wolno postępująca
Objawy ze strony narządów wewnętrznych	Powiększenie śledziony (>90% chorych), powiększenie wątroby (>80% chorych), rzadziej śródmiąższowa choroba płuc	Rzadziej niż w GD1 i GD3 powiększenie śledziony i powiększenie wątroby. Obrzęk uogólniony, śródmiąższowa choroba płuc (rzadko)	Powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, śródmiąższowa choroba płuc (rzadko)
Objawy ze strony układu krwiotwórczego	Małopłytkowość i niedokrwistość	Małopłytkowość i niedokrwistość	Małopłytkowość i niedokrwistość
Objawy kostne	Dokuczliwy ból kości, obniżona gęstość mineralna kości, aseptyczna martwica (najczęściej głowy kości udowej), zmiany lityczne i zniekształcenie kości, zawały kości, przełomy kostne, złamania patologiczne	W ciężkich przypadkach objawy przypominające artrogrypozę; śmierć następuje przed pojawieniem się typowych dla lżejszych postaci choroby nieprawidłowości w układzie kostnym	Dokuczliwy ból kości, obniżona gęstość mineralna kości, aseptyczna martwica (najczęściej głowy kości udowej), zmiany lityczne i zniekształcenie kości, kyfoskolioza, zawały kości, przełomy kostne, złamania patologiczne
Objawy neurologiczne	Brak zmian w obrębie OUN, częstsze występowanie choroby Parkinsona i neuropatii obwodowej niż w populacji ogólnej	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, nieprawidłowe ruchy horyzontalne i wertykalne gałek ocznych, wzmożone napięcie mięśniowe, porażenie opuszkowe	Horyzontalna apraksja okoruchowa, upośledzenie czynności poznawczych, napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna

dających do nieodwracalnych i ciężkich powikłań (np. zmiany w kościach, patologiczne złamania, jałowa martwica kości) [28].

Schemat diagnostyczny

Wstępne rozpoznanie

Objawami skłaniającymi do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku GD mogą być:

- uczucie ogólnego zmęczenia, wyczerpania,
- objawy skazy krwotocznej małopłytkowej,
- powiększenie śledziony, wątroby,
- dolegliwości ze strony układu kostnego, takie jak ból, złamania patologiczne spowodowane obniżeniem gęstości mineralnej kości, zmiany lityczne i martwica jałowa kości,
- zaburzenia ze strony oczu i układu nerwowego.

Najwcześniejszymi zwracającymi uwagę objawami choroby są zwykle tendencja do krwawień, wynikająca z narastającej małopłytkowości, niedokrwistość i osłabienie, dlatego też lekarz pierwszego kontaktu, który podejrzewa GD, często kieruje chorego do hematologa [28, 66]. Zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych niezbędne jest zebranie wywiadu rodzinnego i zwrócenie uwagi na pochodzenie etniczne.

W przypadku dzieci z GD3 pierwszymi objawami świadczącymi o rozwoju choroby mogą być zaburzenia ruchomości i ustawienia gałek ocznych (tendencja do śledzenia obiektów z towarzyszącym ruchem głowy zamiast oczu, zez), zaburzenia rozwoju psychomotorycznego i napady

padaczkowe. Objawy neurologiczne narastają z czasem i mogą się rozwinąć zaburzenia chodu, świst krtaniowy czy problemy z przełykaniem [19]. Typowe objawy w GD przedstawiono w tabeli IV.

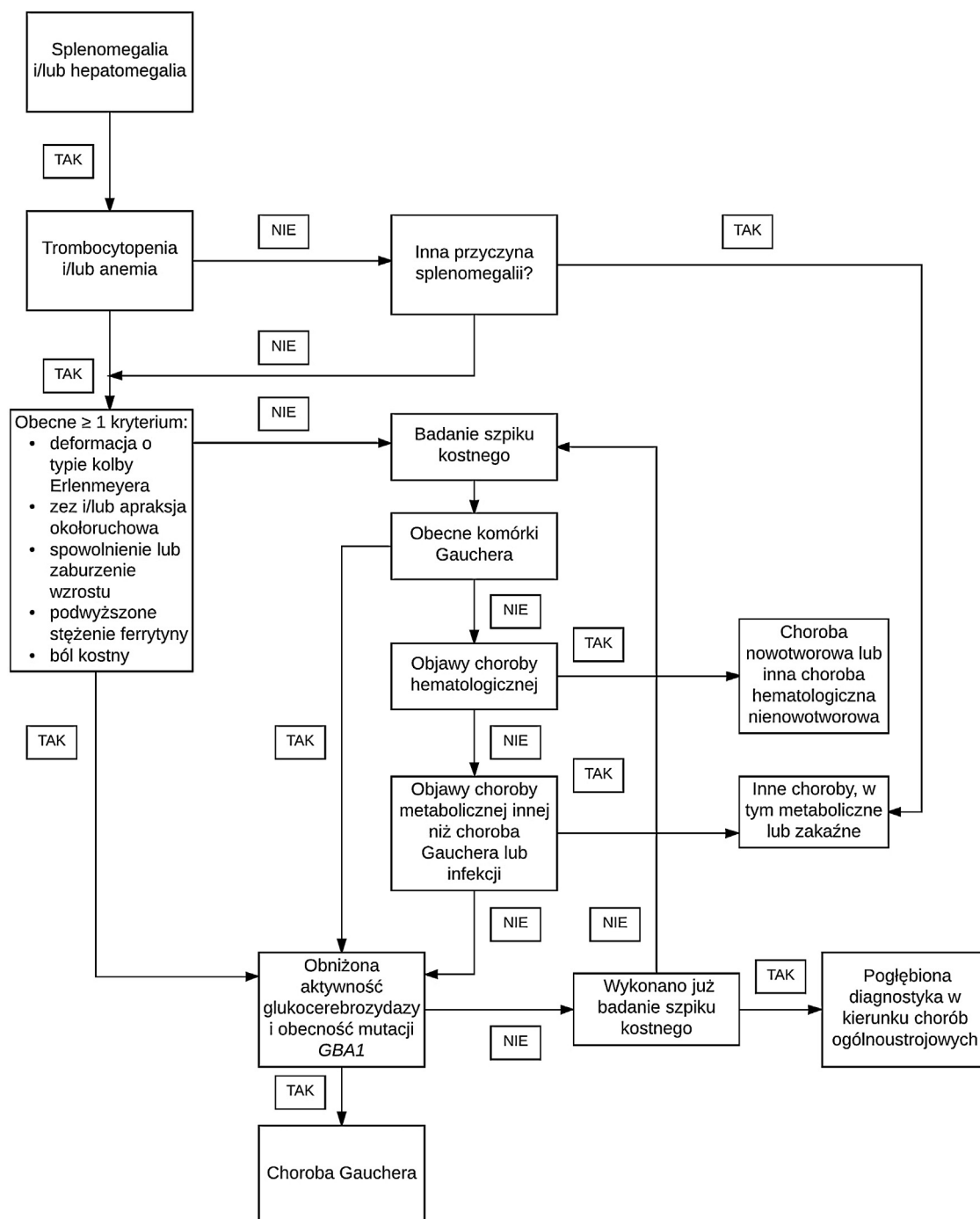
Ustalenie rozpoznania choroby Gauchera

U osób z podejrzeniem GD należy zebrać dokładny wywiad lekarski, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać odpowiednie badania laboratoryjne i obrazowe. Ostateczne rozpoznanie GD ustala się na podstawie wyników badania enzymatycznego (stwierdzenie obniżonej aktywności glukoerybrozydazy) potwierdzonych badaniem genetycznym (wykazanie mutacji w genie GBA1). Podczas diagnostyki w kierunku GD1 i GD3 poleca się postępowanie według schematu przedstawionego na rycinie 5.

Wywiad lekarski. Wywiad lekarski u chorego z podejrzeniem GD powinien być ukierunkowany na możliwe objawy choroby w zajętych narządach wewnętrznych (śledzionie lub wątrobie) oraz układach krwiotwórczym, nerwowym i kostnym [5].

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie podobnych objawów w rodzinie w przeszłości oraz historię przebytych przez chorego chorób:

- upośledzenie tempa wzrastania,
- skłonność do krwawień oraz łatwego powstawania podbiegnięć krwawych,
- bóle kostne, zniekształcenie kości,
- złamania patologiczne,



Ryc. 5 – Propozycja algorytmu diagnostycznego w rozpoznawaniu GD1 i GD3 (według [67])

- ogólne osłabienie i uczucie zmęczenia,
- niedokrwistość,
- małopłytkowość,
- przebyte zakażenia.

U chorych z podejrzeniem GD częściej występują:

- kamica żółciowa,
- bóle brzucha,
- niskie stężenie cholesterolu,
- hiperferrytnemia,
- guzy śledziony,

- choroba Parkinsona,
- śródmiąższowa choroba płuc,
- gammapatie poli-, oligo- i monoklonalne.

Badanie przedmiotowe. Charakterystycznym objawem stwierdzanym u chorych z GD podczas badania przedmiotowego jest splenomegalia (w przebiegu choroby może dojść aż do 7,5-krotnego powiększenia śledziony). Splenomegalia

powoduje dolegliwości bólowe lub dyskomfort w lewej okolicy podżebrowej.

Powiększeniu śledziony czasem towarzyszy także powiększenie wątroby, a sporadycznie również limfadenopatia, spowodowane gromadzeniem się komórek Gauchera w tych narządach [2]. Rzadziej obserwuje się występowanie tłuszczaków na spojówce gałkowej, a także brązowych przebarwień skóry [33].

Należy zwrócić też uwagę na zajęcie układu szkieletowego, na występowanie bólów kości oraz przyległych stawów. Do zaburzeń ze strony układu kostnego należą najczęściej [2, 40–42]:

- tępy ból, często zlokalizowany w obrębie kończyn dolnych,
- bóle stawów,
- deformacje kości długich,
- przełomy kostne (atak silnego bólu z towarzyszącymi gorączką, leukocytozą i poczuciem ciężkiej choroby),
- obniżona gęstość mineralna kości,
- zaburzenia w budowie kości korowej,
- osteoliza, torbiele kostne,
- ogniska osteosklerotyczne,
- martwica jałowa kości,
- wtórne uszkodzenia powierzchni stawów,
- upośledzenie wzrostu kości długich,
- złamania patologiczne drobnych kości (śródręcze, nadgarstek) i kości długich.

Panel badań diagnostycznych.

- badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi obwodowej z rozmazem i retikulocytozą,
 - aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), fosfataza zasadowa (ALP), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), bilirubina całkowita,
 - lipidogram,
 - badanie ogólne moczu,
 - ocena czynności nerek (kreatynina, mocznik w surowicy krwi),
 - wapń całkowity (Ca) i zjonizowany, fosfor (P),
 - układ krzepnięcia [czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), znormalizowany czas protrombinowy (INR)],
 - stężenie białka C-reaktywnego w osoczu (CRP),
 - stężenie glukozy we krwi na czczo,
 - stężenie ferrytyny w surowicy krwi, żelaza (Fe), całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) oraz transferyny (TRF),
 - stężenie witaminy B12 oraz witaminy D3 (25(OH)-D3),
 - immunoelektroforeza białek osocza;
- badania obrazowe:
 - badanie USG lub TK, MRI jamy brzusznej, z oceną objętości narządów miękkich,
 - MRI kośćca: kręgosłupa, kości udowych oraz w uzasadnionych przypadkach innych części,
 - badanie RTG klatki piersiowej,
 - badanie densytometryczne (DEXA), optymalnie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i obustronnie końca bliższego kości udowej,
 - badanie MRI głowy/OUN;
- badania inwazyjne:

- w wybranych przypadkach badanie szpiku kostnego (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja);
- inne badania:
 - EKG, echokardiografia,
 - spirometria,
 - EEG (przy objawach neurologicznych).

Specjalistyczne badania laboratoryjne w chorobie Gauchera. W diagnostyce i monitorowaniu GD oznacza się [68–70]:

- aktywność glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry,
- aktywność chitotriozydazy,
- stężenie chemokiny CCL18,
- stężenie Lyso-Gb1 (GLcSph),
- aktywność kwaśnej fosfatazy odpornej na winian,
- aktywność enzymu konwertującego angiotensynę.

W Polsce ze względów praktycznych wykonuje się jedynie ocenę aktywności glukocerebrozydazy i chitotriozydazy. Pozostałe oznaczania można wykonać w przypadkach wątpliwych.

U dorosłych z GD1 obserwuje się obniżenie aktywności glukocerebrozydazy do ok. 10–30%. U dzieci z cięższymi formami GD1 oraz w GD2 i GD3 aktywność tego enzymu jest znacznie obniżona lub wręcz równa zero [5]. W przypadku leukopenii aktywność glukocerebrozydazy może zostać zmierzona w fibroblastach pobranych podczas biopsji skóry. Do potwierdzenia rozpoznania nie jest wymagane pobranie materiału ze śledziony, wątroby lub kości. Aktywność enzymu powinna być oznaczana w laboratorium, które ma doświadczenie w przeprowadzaniu i interpretacji takiego badania. W Polsce od niedawna dostępna jest diagnostyka aktywności glukocerebrozydazy za pomocą DBS (dry blood spot), wygodnego testu suchej kropli z użyciem krwi włósniczkowej [71].

W diagnostyce GD pomocne jest oznaczanie aktywności chitotriozydazy w osoczu. U chorych na GD może ona nawet 1000-krotnie przekraczać normę i dobrze koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Wysoka aktywność chitotriozydazy nie jest jednak charakterystyczna wyłącznie dla GD, stwierdza się ją także w innych chorobach lizosomalnych i nielizosomalnych, takich jak choroba Niemann-Picka typu A i B, sarkoidoza, leishmanioza trzewna, trąd, zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, talasemia, POChP, malaria czy miażdżyca [32]. Dodatkowo zastosowanie chitotriozydazy jako dobrego markera stopnia zaawansowania GD utrudnia fakt, że u ok. 6–8% chorych jej aktywność jest obniżona wskutek mutacji genu dla chitotriozydazy (homozgoty). Przyjmuje się, że u ok. 30% chorych z GD wartości oznaczenia aktywności chitotriozydazy mogą być zaniżone. Ponadto, gdy występują objawy przypominające GD i wyniki badań wykazują zwiększoną aktywność chitotriozydazy lub podwyższone stężenie CCL18 przy prawidłowej aktywności glukocerebrozydazy, powinno się podejrzewać GD zależną od niedoboru saponiny C [72].

U chorych z defektem syntezy chitotriozydazy jej oznaczenie można zastąpić pomiarem stężenia cytokiny CCL18 we krwi [73], jednak tego badania nie wykonuje się w Polsce. Rolfs i wsp. pracują też nad udowodnieniem przydatności nowego markera Lyso-Gb1 (GLcSph)

w diagnostyce i monitorowaniu GD. Ich wstępne wyniki są obiecujące, co jest o tyle istotne, że test ten można wykonywać przy użyciu DBS [70].

Do innych zaburzeń biochemicznych stwierdzanych wśród wielu chorych z GD zaliczyć można obniżenie stężenia witaminy B12, D3 i lipoprotein (LDL, HDL) oraz hiperferytynemię [55, 66, 74, 75]. Wymienione oznaczenia mogą mieć ważne pomocnicze znaczenie w naprowadzeniu na podejrzenie GD.

Mniej przydatne z praktycznego punktu widzenia jest wykonywanie w GD oznaczeń markerów obrotu kostnego [76]. Zająć układu kostnego często doprowadza do zaburzenia równowagi pomiędzy procesami resorpcji i tworzenia kości, co znajduje odzwierciedlenie w wahaniach stężeń kilku substancji biochemicznych. Całkowite stężenie hydroksyproliny w moczu jest wykorzystywane do identyfikacji nadaktywności osteoklastów. U 1/3 chorych z GD stwierdzono obniżenie stężenia tego aminokwasu w moczu, co sugeruje nasilenie procesu resorpcji kości [77]. Aktywność osteoblastów jest zwykle zmniejszona, co wyraża się w postaci obniżenia stężeń specyficznych markerów: osteokalcyny i C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I u chorych niepoddawanych ETZ [78, 79]. Nie ma jednak dowodów na użyteczność wymienionych markerów w diagnozowaniu lub monitorowaniu zajęcia układu kostnego u chorych na GD [4, 80], zaleca się więc jedynie okresowe oznaczanie stężenia wapnia i fosforu w osoczu, izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej, wapnia i fosforu w moczu oraz witaminy D3.

Badania genetyczne. W celu identyfikacji mutacji powodujących GD wykonywane jest zazwyczaj sekwencjonowanie regionów kodujących oraz fragmentów flankujących eksony, a w dalszej kolejności intronów genu GBA1. Do analizy genotypu można też wykorzystać inne techniki molekularne, zwłaszcza multiplexową amplifikację połączonych działaniem ligazy sond molekularnych (*multiplex ligation-dependent probe amplification*; MLPA) i mikromacierze.

Badanie szpiku kostnego. Ważnym badaniem, które może nasunąć podejrzenie GD, jest badanie szpiku kostnego [32]. Odnosi się to zwłaszcza do chorych nieaszkenazyjskich oraz takich, w których rodzinach nie jest znane występowanie choroby Gauchera. Biopsja aspiracyjna szpiku, a zwłaszcza trepanobiopsja, mogą bowiem wykazać obecność w nim komórek Gauchera i tym samym doprowadzić do wdrożenia dalszej, celowanej na GD diagnostyki enzymatycznej i molekularnej. Podobnie wygląda sytuacja, kiedy obecność komórek Gauchera stwierdzi się w preparatach ze śledziony czy węzła chłonnego.

Należy zaznaczyć, że u chorych z GD mogą wystąpić trudności związane z uzyskaniem reprezentatywnego materiału do oceny szpiku, jak i trudności w jego miarodajnej ocenie cytologicznej [22, 81]. Niekiedy uzyskanie komórek Gauchera w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego jest utrudnione ze względu na ich ściśle przyleganie do siebie, włóknienie szpiku kostnego lub rozcieńczenie uzyskanego materiału krwią obwodową. Dlatego należy pamiętać, że negatywny wynik biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego nie wyklucza GD. Chorych z niejasnym długotrwałym powięk-

szeniem śledziony lub małopłytkowością, u których wynik badania cytologicznego na obecność komórek Gauchera w materiale uzyskanym za pomocą biopsji aspiracyjnej szpiku jest ujemny, powinno się kierować rutynowo do diagnostyki enzymatycznej lub molekularnej GD [22, 32].

Z drugiej strony stwierdzenie komórek Gauchera w szpiku nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem GD. W innych jednostkach chorobowych przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, np. w nowotworach hematologicznych (szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki) lub niektórych zakażeniach (HIV, gruźlica), mogą występować tzw. pseudokomórki Gauchera [32]. W badaniu w mikroskopie optycznym są one nie do odróżnienia od komórek Gauchera. Z tego powodu rozpoznanie GD powinno zawsze zostać ostatecznie potwierdzone wykazaniem obniżonej aktywności glukocerebrozydazy oraz podwyższonej aktywności chitotriozydazy.

Badania obrazowe. Badania obrazowe są niezbędne w ocenie stopnia zaawansowania i przebiegu choroby, a także kwalifikacji do leczenia i oceny jego skuteczności.

Podstawowym badaniem umożliwiającym ocenę rozmiarów wątroby i śledziony jest ultrasonografia (USG). Choć w rutynowej diagnostyce i monitorowaniu stosowanie rezonansu magnetycznego (MRI) jest ograniczone ze względu na koszty, a u dzieci dodatkowo na konieczność sedacji do badania, aktualne zalecenia preferują ocenę wielkości narządów wewnętrznych za pomocą MRI. Zastosowanie USG w rutynowym monitorowaniu chorych wydaje się jednak racjonalnym i ekonomicznym rozwiązaniem, pozostawiając miejsce dla MRI w sytuacjach, w których potrzebne jest bardziej dokładne oszacowanie rozmiarów i objętości narządów. Badanie tomografii komputerowej (TK) również umożliwia wykonanie dokładnych pomiarów narządów wewnętrznych, jednak ze względu na dużą dawkę promieniowania nie jest bardziej preferowane niż MRI w rutynowym monitorowaniu chorych z GD [27, 68, 82].

MRI jest najlepszym i najbardziej czułym badaniem służącym do oceny morfologii kości (w tym zmian osteonekrotycznych), umożliwiającym ocenę zaawansowania GD w kościach. Badanie to pozwala też na ocenę ilościową lub znacznie częściej półilościową zajęcia układu kostnego [44, 68, 76, 82]. Chorzy z GD nieleczeni i leczeni z istotnymi dolegliwościami kostnymi, u których nie osiągnięto celów terapeutycznych, powinni mieć wykonywane MRI co 12 mies. U chorych, którzy osiągnęli cele terapeutyczne i są w stabilnym stanie, badanie można wykonywać co 24-36 mies. [68, 76].

Stosowane metody MRI to m.in. BMB (*bone marrow burden*), VDR (*vertebra disc ratio*), S-MRI (*Spanish-MRI*), skala Rosenthala, skala Dusseldorf i klasyfikacja Terka. W prawidłowych warunkach szpik kostny, bogaty w lipidy, ma hiperintensywny sygnał w sekwencjach T1-zależnych, a w sekwencjach T2-zależnych izointensywny lub hiperintensywny. Zajęcie szpiku kostnego przez komórki Gauchera powoduje zmniejszenie intensywności sygnału, a ocena opiera się na interpretacji tych zmian w sekwencjach T1/T2-zależnych w porównaniu z obrazami typowymi dla zdrowej kości. W każdej z wymienionych wyżej klasyfikacji objęty jest badaniem inny obszar i stosowana jest inna klasyfikacja

punktowa za zmniejszenie lub zwiększenie się intensywności sygnału. Znaczenie ma również lokalizacja zmian oraz ich homogenność [40, 83-88]. Obecnie zalecaną i najczęściej stosowaną skalą ilościową jest skala BMB wykorzystująca obrazy z kości udowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa [44].

Pewne trudności sprawia zdefiniowanie okolicy objętej badaniem MRI. Według zaleceń dotyczących monitorowania stanu zdrowia chorych z GD z 2004 r., powinno ono obejmować całą kość udową w płaszczyźnie czołowej [68]. Do zastosowania skali BMB badanie MRI musi objąć odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz kości udowe. Dobrą alternatywą jest wykonanie MRI całego ciała, przynajmniej przy wstępnej ocenie, które wraz z oceną całego kośćca może być pomocne przy wyborze lokalizacji w kolejnych badaniach. Za uzasadnieniem takiego postępowania przemawiają wyniki badań prof. Polla, które wskazują na częstą lokalizację zmian kostnych w GD poza kośćciami udowymi i kręgosłupem [89].

Interpretacja wyniku MRI u dzieci jest znacznie utrudniona ze względu na fizjologiczną przemianę szpiku czerwonego w żółty i znaczne osobnicze różnice w tempie tego procesu. Obecnie nie zaleca się stosowania rutynowo MRI do oceny zajęcia szpiku kostnego u dzieci, niemniej jednak badanie to jest pomocne w ocenie morfologii kości oraz diagnostyce zmian osteonekrotycznych [76].

Alternatywą dla badania MRI jest scyntygrafia kości z użyciem promieniotwórczego technetu (^{99m}Tc -Sestamibi), wykorzystująca zjawisko gromadzenia się znacznika w komórkach Gauchera. Wadą tej metody jest brak specyficzności, natomiast zaletą możliwość dokonania oceny metodą ilościową [82, 90]. Badania z użyciem radionuklidów (głównie ^{99m}Tc -MDP) pomocne są też w diagnostyce złamań, które nie są widoczne na klasycznych radiogramach, oraz w różnicowaniu przełomów kostnych z bakteryjnym procesem zapalnym kości [40, 82].

Stosowane dawniej zwykle zdjęcia rentgenowskie, pomimo swoich zalet (dostępność i cena), pozwalają uwiarygodnić dopiero zaawansowaną i często nieodwracalną patologię kości u chorych z GD (np. zniekształcenia, zmiany lityczne, osteosklerotyczne, złamania). Obecnie wykonywanie zdjęć rentgenowskich zaleca się jedynie w przypadku ograniczonej dostępności do badania MRI, diagnostyki złamań kości oraz obserwacji zmian martwicznych bliższego końca kości udowej np. wg klasyfikacji Steinberga [76, 82].

Metodą pozwalającą na pełną ilościową ocenę stopnia zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera jest ilościowe obrazowanie przesunięć chemicznych, metoda Dixona (*quantitative chemical shift imaging*; QCSI), wykorzystująca różnice w częstotliwościach rezonansowych dla wody i lipidów, co umożliwia wyznaczenie tzw. frakcji tłuszczowej w szpiku kostnym. Zmniejszenie się wartości frakcji tłuszczowej świadczy o zastępowaniu bogatych w triglicerydy adipocytów przez komórki Gauchera, a więc o zajęciu przez nie szpiku kostnego. Metoda QCSI nie jest powszechnie stosowana ze względu na wymagania sprzętowe i bardzo ograniczoną dostępność [40, 76, 82].

Badaniem z wyboru do oceny gęstości mineralnej kości jest densytometria metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy x-ray absorptiometry*; DEXA). Zasady

oceny stanu układu kostnego w GD nie odbiegają od aktualnych zaleceń ustalonych przez Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej. Podstawowymi oznaczanymi parametrami są „powierzchniowa” gęstość mineralna kości („areal” bone mineral density; aBMD) oraz zawartość minerału kostnego (bone mineral content; BMC).

Standardowo u dorosłych osób badaniem jest objęty odcinek lędźwiowy kręgosłupa (kręgi L1-L4) oraz bliższa nasada kości udowej. Wyjątkowo wykonuje się badanie DEXA dystalnej 1/3 kości promieniowej kończyny niedominującej (w przypadku chorych z bardzo dużą otyłością oraz uszkodzeniami trzonów kręgów lub kości udowej). U dzieci badanie gęstości mineralnej kości wykonuje się od 5. roku życia, a ze względu na duże różnice osobnicze związane ze specyfiką rosnącego organizmu (dojrzewaniem układu szkieletowego) poza oceną kręgów lędźwiowych (L1-L4) wykonuje się badanie DEXA całego szkieletu (*total body less head*; TBLH). Trzeba pamiętać, że na wynik badania mogą znacząco wpływać obecne w kościach zmiany martwiczne, złamania, osteofity oraz zwapnienia obecne poza kośćmi w obszarze objętym badaniem. U dzieci, kobiet przed menopauzą i mężczyzn w wieku poniżej 50 lat ocenianym parametrem jest wskaźnik Z (Z-score), który odnosi się do średnich wartości BMD w porównaniu do populacji w podobnym wieku, tej samej płci i tego samego pochodzenia etnicznego. Wartości wskaźnika Z poniżej -2 należy rozumieć jako obniżoną wartość BMC lub BMD w porównaniu z oczekiwanymi wartościami w zdrowej populacji w tym samym wieku. U kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 50. roku życia stosowany jest wskaźnik T (T-score), dzięki któremu porównuje się zbadaną wartość BMD z wartościami u młodych osób (20.-29. r.ż.) tej samej płci. Wartość wskaźnika T pomiędzy -1 a -2,5 wskazuje na obniżoną gęstość mineralną kości, a poniżej -2,5 na osteoporozę. Należy również pamiętać, że nie ma osobnego narzędzia do oszacowania oceny bezwzględnego ryzyka złamań u chorych z GD. Częstotliwość wykonywania badania DEXA u chorych z GD zależy od sytuacji klinicznej (np. brak lub obecność leczenia, osiągnięcie lub nie celów terapeutycznych, wyniki poprzednich badań DEXA, obecność złamań niskoenergetycznych).

Standardowo badanie DEXA wykonuje się co 12-24 mies. U chorych nieleczonych oraz tych, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych, powinno się je wykonywać minimum co 12 miesięcy [68, 76]. Inne badania służące ocenie gęstości mineralnej kości, takie jak ilościowa tomografia komputerowa (*quantitative computed tomography*; QCT) i ilościowa ultrasonografia (*quantitative ultrasonography*; QUS), nie są zalecane do rutynowego monitorowania w GD.

Zwykle zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej nie zawsze pozwala wykryć rzadko występujące w GD zajęcie układu oddechowego. Uzyskane radiogramy mogą być prawidłowe lub uwidaczniać zmiany o charakterze siateczkowo-guzkowym. Dokładniejszym badaniem, pozwalającym uwidocznienie subtelniejszych zmian w obrębie miąższu płuc, jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (*high-resolution computed tomography*; HRCT) [82].

Przy podejrzeniu nadciśnienia płucnego jako pierwsze badanie powinno się wykonać echokardiografię. Do innych badań służących ustaleniu przyczyn nadciśnienia płucnego

należą m.in. elektrokardiografia, badania czynnościowe płuc, pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla, gazometria krwi tętniczej, badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, HRCT) i scyntygrafia perfuzyjna płuc. Standardem w ocenie hemodynamiki krążenia płucnego jest cewnikowanie prawego serca. Nadciśnienie płucne powinno się rozpoznawać zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology; ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (European Respiratory Society; ERS) [91, 92].

Diagnostyka różnicowa

Objawy GD są niespecyficzne i mogą sugerować inne jednostki chorobowe. Z powodu zaburzeń hematologicznych, będących zwykle pierwszą oznaką GD, najczęstszym błędnym rozpoznaniem są nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego, głównie białaczki [28]. W przewlekłej białaczce szpikowej, ostrej białaczce limfoblastycznej, chłoniaku nieziarniczym oraz szpiczaku plazmocytowym stwierdza się objawy hematologiczne, powiększenie śledziony i wątroby oraz bóle kostne, a w szpiku kostnym obserwuje się czasem pseudokomórki Gauchera.

Należy też pamiętać, że u osób chorujących na GD występuje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory układu krwiotwórczego. Dlatego bardzo ważna jest diagnostyka różnicowa oraz regularne monitorowanie chorych na GD w kierunku występowania nowotworów, także hematologicznych. Zaleca się m.in. coroczną kontrolną elektroforezę białek osocza [32]. Inne choroby, które powinno się uwzględnić w diagnostyce różnicowej GD, to [28, 93]:

- marskość wątroby,
- idiopatyczna plamica małopłytkowa,
- idiopatyczna martwica naczyń,
- idiopatyczna splenomegalia,
- niedokrwistość w chorobach przewlekłych.

Konsultacje specjalistyczne

W zależności od objawów należy u chorego na GD rozważyć następujące konsultacje:

- neurologiczną: diagnostykę objawów neurologicznych powinien przeprowadzać doświadczony lekarz neurolog lub neurolog dziecięcy. W jej skład, oprócz podstawowego badania neurologicznego, wchodzi badanie ruchów gałek ocznych w celu wykluczenia ewentualnej apraksji okulomotorycznej. W zależności od wskazań zaleca się wykonanie elektroneurografii, elektrookulografii, MRI, EEG, badania potencjałów wywołanych oraz przeprowadzenie rozszerzonych testów psychometrycznych,
- pulmonologiczną: powikłania płucne w przebiegu GD są rzadkie, mogą jednak prowadzić do upośledzenia funkcjonowania układu oddechowego i nadciśnienia płucnego nasilającego się nawet po zastosowaniu leczenia. W zależności od wskazań zaleca się wykonanie badania spirometrycznego, gazometrycznego, RTG klatki piersiowej i echokardiografii,
- kardiologiczną: do rutynowych badań należy EKG, pulsoksymetria, RTG klatki piersiowej oraz echokardiografia. W razie potrzeby wykonuje się dodatkowo echokardiografię i cewnikowanie serca,

- hematologiczną: diagnostyka objawów hematologicznych wymaga konsultacji lekarza specjalisty hematologii lub onkologii i hematologii dziecięcej w celu wykluczenia innych chorób mogących wywoływać objawy ze strony układu krwiotwórczego. W zależności od wskazań zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem, proteinogramu białek osocza, podstawowej oceny układu krzepnięcia i niekiedy badania szpiku kostnego (w zależności od wskazań może zająć potrzeba wykonania biopsji aspiracyjnej, trepanobiopsji, immunofenotypu, badań cytogenetycznych bądź molekularnych),
- okulistyczną: badanie okulistyczne pozwala na wykrycie zmian na dnie oka, czasami wykazuje obecność substancji tłuszczowych, które są charakterystycznymi dla GD, ale niegroźnymi, zmianami. Znacznie rzadziej dochodzi do występowania zmętnień w ciele szklistym,
- stomatologiczną: w GD o ciężkim przebiegu zaleca się wykonanie badania stomatologicznego z ortopantomogramem. Zuchwa, podobnie jak kości długie, może być dotknięta zmianami destrukcyjnymi. Do uwidocznienia potencjalnych zmian w kościach czaszki wykorzystuje się tomografię komputerową.

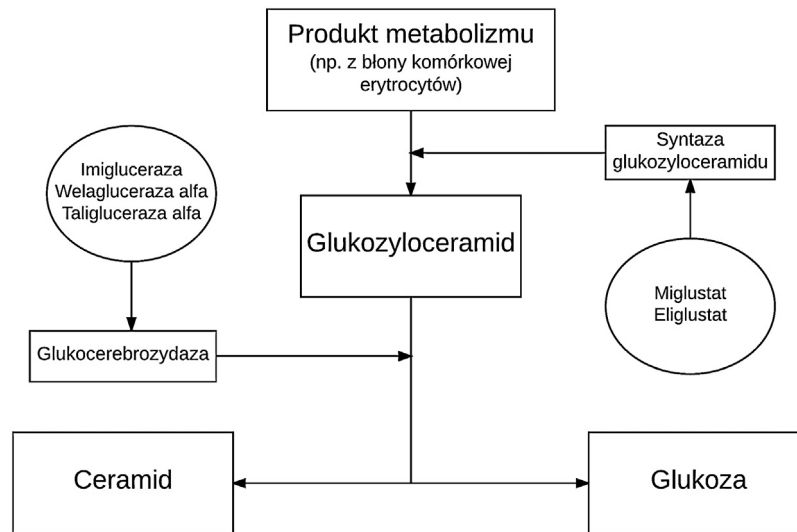
Może zająć konieczność przeprowadzenia innych konsultacji specjalistycznych, takich jak ortopedyczna czy rehabilitacyjna, niemniej jednak należy je przeprowadzać zgodnie z potrzebami indywidualnego chorego i w uzgodnieniu ze specjalistą leczącym chorych z GD.

Leczenie choroby Gauchera

Przez wiele lat GD była uważana za chorobę nieuleczalną, a jedynym sposobem na przedłużenie życia chorych na nią osób było wykonanie splenektomii. Dopiero w 1982 roku wprowadzono po raz pierwszy skuteczną terapię ratującą życie chorych z GD, czyli przeszczep allogenicznego szpiku kostnego. Leczenie to wiązało się jednak z wieloma powikłaniami i obarczone było dużą śmiertelnością [94]. Ogromnym postęпом w terapii GD było wprowadzenie metod wpływających na mechanizm patologiczny choroby, czyli na nadmierne gromadzenie się glikosylolipidów w organizmie chorych, spowodowane zmniejszeniem lub brakiem aktywności enzymu glikocerebrozydazy. Obecnie podstawową metodą leczenia GD jest enzymatyczna terapia zastępcza, polegająca na dożylnym podawaniu chorym syntetycznej glikocerebrozydazy i umożliwiająca prawidłowe rozkładanie glikosylolipidów. W niektórych przypadkach, w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci choroby, stosuje się również doustną terapię polegającą na redukcji ilości substratu (*substrate reduction therapy*; SRT), hamującą tworzenie się glikosylolipidów. W celu zmniejszenia nasilenia takich objawów, jak niedokrwistość, małopłytkowość, krwawienia, złamania czy zajęcie płuc, wdraża się także wspomagające leczenie objawowe. Mechanizm działania terapii stosowanych w GD przedstawiono na [rycinie 6](#).

Enzymatyczna terapia zastępcza

Wyniki leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w GD po raz pierwszy ogłosili w 1991 roku Barton i wsp. [95].



Ryc. 6 – Mechanizm działania terapii stosowanych w chorobie Gauchera

Zastosowanie ETZ w GD1 prowadziło do osiągnięcia spektakularnych efektów. Obecnie ETZ to główna metoda terapeutyczna stosowana w tej chorobie. Początkowo lek do ETZ pozyskiwano z łożyska ludzkiego (algluceraza), a po kilku latach został on zastąpiony substancją produkowaną za pomocą inżynierii genetycznej (na rynku najpierw pojawiła się imigluceraza, potem welagluceraza alfa oraz taligluceraza alfa).

ETZ należy stosować u wszystkich dzieci z rozpoznaną GD1 i GD3 oraz u dorosłych spełniających kryteria włączenia do leczenia. Terapia ta nie jest skuteczna w leczeniu zaburzeń neurologicznych (podany enzym nie przechodzi przez barierę krew–mózg), nie znajduje więc zastosowania u chorych z GD2 [96]. Jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu GD3 jest imigluceraza (zarówno u dzieci, jak i dorosłych), ale przynosi ona poprawę tylko w zakresie pozaneurologicznych objawów choroby. Należy jednak pamiętać, że w chwili rozpoznania form neuronopatycznych GD nie zawsze można jednoznacznie ustalić, czy ma się do czynienia z GD2 czy GD3 [1, 3, 27, 44, 97].

Nie należy przerywać podawania ETZ w ciąży, ponieważ kontynuowanie leczenia enzymatycznego zmniejsza ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i powikłań krwotocznych w okresie okołoporodowym. W ciąży zaleca się także przejście z terapii SRT na ETZ [98, 99].

Leki do ETZ podaje się w powolnym wlewie dożylnym co 2 tygodnie przez całe życie chorego. Stosuje się dawki 15–60 j./kg mc., w zależności od ciężkości choroby, wieku chorego (wyższe u dzieci) i odpowiedzi klinicznej (niższe dawki podtrzymujące) [100].

Już po 6 miesiącach terapii u większości chorych obserwuje się zmniejszenie wątroby i śledziony oraz poprawę morfologii krwi obwodowej [101]. Znacznie gorzej leczeniu poddają się zaburzenia ze strony układu kostnego: o ile zmniejszenie bólu kostnego następuje po około roku terapii [43, 101], o tyle znaczne ograniczenie gromadzenia się komórek Gauchera w szpiku kostnym stwierdza się dopiero po okresie od 3 do 4 lat leczenia [102], a zwiększenie

gęstości mineralnej kości do prawidłowych wartości po 8 latach [103]. Trzeba także pamiętać, że część powikłań kostnych (np. uszkodzenie stawów czy zmiany zwyrodnieniowe) jest nieodwracalna, dlatego też tak ważne, zwłaszcza w przypadku dzieci, jest odpowiednio wcześnie włączenie leczenia [104].

W większości przypadków ETZ jest całkowicie bezpieczna i tylko wyjątkowo dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych. U około 15% osób przyjmujących imiglucerazę (dane dotyczące 1134 pacjentów przyjmujących przez 10 lat imiglucerazę, analiza z bazy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii) i mniej niż 1% welaglucerazę alfa (dane dotyczące 289 osób, analiza z 6 badań klinicznych, programu rozszerzonego dostępu i 3 rozszerzeń badań) powstają przeciwciała klasy IgG [97, 105].

Trzeba jednak pamiętać, że wyniki testów immunogenności są w dużym stopniu zależne od czułości i swoistości danego testu. Stwierdzenie obecności przeciwciał może być też zależne od wielu czynników, takich jak metodologia badania, czas pobrania i przechowywanie próbek, leki przyjmowane przez chorego i dana choroba. Dlatego też niewłaściwe może być porównywanie poziomu przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa z przeciwciałami przeciwko innym produktom.

Bardzo rzadko z występowaniem przeciwciał przeciw imiglucerazie lub welaglucerazie alfa związane jest obniżenie klinicznej skuteczności leczenia [97, 105]. Stąd wniosek, że nie należy rutynowo przeprowadzać ich oznaczenia, a jedynie w wybranych sytuacjach przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki lub stwierdzeniu braku skuteczności leczenia.

Obecnie zarejestrowane są trzy preparaty do ETZ: w Afryce, Australii, Azji, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Unii Europejskiej i w krajach Ameryki Łacińskiej imigluceraza (Cerezyme, Genzyme Corporation), w Australii, Izraelu, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej welagluceraza alfa (VPRIV, Shire Pharmaceuticals), a m.in. w Australii, Izraelu, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych oraz

w kilku krajach Ameryki Łacińskiej (Meksyku, Chile i Brazylii) taligluceraza alfa (Elelyso, Protalix BioTherapeutics). Wszystkie te leki są wytwarzane za pomocą technologii rekombinacji DNA, ale powstają w różnych komórkach: imigluceraza w komórkach jajnika chomika chińskiego, welagluceraza alfa w linii komórek ludzkich fibroblastów, a taligluceraza alfa w komórkach marchwi [106].

Terapia imiglucerazą (w GD1 i GD3) i welaglucerazą alfa (w GD1) jest w Polsce refundowana.

Imigluceraza

Lek ten został zaakceptowany do użycia przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration; FDA) w 1994 roku i przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency; EMA) w 1997 roku do terapii chorych z GD1, a także chorych z GD3, u których występują klinicznie znaczące objawy niezwiązane z układem nerwowym [20]. Imiglucerażę podaje się dożylnie co 2 tygodnie w dawkach 15–60 j./kg mc.

W badaniach klinicznych wykazano taką samą skuteczność i biorównoważność imiglucerazy, jak otrzymywanej z ludzkiego łożyska alglucerazy, pierwszego leku zaakceptowanego do ETZ [107].

U chorych na GD, którzy przyjmowali imiglucerażę przez 10 lat, stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny już po 6 miesiącach leczenia, a jej prawidłowe wartości po 2 latach, utrzymujące się przez kolejne 3 lata i 5 lat [101, 108]. Tendencja do zwiększania się liczby płytek krwi utrzymywała się przez 10 lat terapii, ale prawidłową liczbę płytek krwi stwierdzano u mniejszej liczby osób niż prawidłowe stężenie hemoglobiny [108]. W ciągu pierwszych 2 lat leczenia zmniejszała się także objętość śledziony i wątroby, przy czym, o ile wątroba miała prawidłową objętość około 5. roku terapii, o tyle w przypadku śledziony nie udawało się tego osiągnąć nawet po 10 latach leczenia [101].

Imigluceraza jest także skuteczna w leczeniu zaburzeń kostnych (m.in. zmniejszeniu dolegliwości bólowych, poprawie gęstości mineralnej kości, zmniejszeniu zajęcia szpiku kostnego w ocenie BMB i zmniejszeniu częstości przełomów kostnych) [41, 87, 103].

Welagluceraza alfa

Lek zaakceptowany przez FDA i EMA w 2010 roku do leczenia GD1 (ale nie GD3). Welaglucerażę alfa podaje się dożylnie co 2 tygodnie w dawkach 15–60 j./kg mc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania welaglucerazy alfa zostały stwierdzone w kilku badaniach, w których uczestniczyli chorzy uprzednio nieleczeni ETZ [109–111]. W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazywano długotrwałą aktywność kliniczną leku podczas trwania leczenia, objawiającą się zwiększeniem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony. Welagluceraza jest także skuteczna w zmniejszaniu powikłań ze strony układu kostnego (m.in. poprawa gęstości mineralnej kości, zmniejszenie zajęcia szpiku kostnego w ocenie BMB) [112–114].

Taligluceraza alfa

Lek ten został zaakceptowany przez FDA w 2012 roku do leczenia dorosłych i dzieci z rozpoznaniem GD1 i stosowany

między innymi w Stanach Zjednoczonych, Izraelu, Brazylii, Kanadzie i Australii (w Kanadzie także w terapii objawów hematologicznych u dzieci z GD3) [115]. Nie jest dopuszczony do sprzedaży w Unii Europejskiej. Lek podawany jest dożylnie co 2 tygodnie w dawkach 30 j./kg mc. lub 60 j./kg mc.

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność terapii taliglucerazą alfa u osób, które wcześniej nie otrzymywały ETZ: poprawę parametrów morfologii krwi i liczby płytek oraz zmniejszenie hepatosplenomegalii już od 6 miesiąca przyjmowania leku [106].

Leczenie redukujące ilość substratu

U osób z łagodną i umiarkowaną postacią GD1 można rozważyć stosowanie leków z grupy inhibitorów syntazy glukozyliceramidu, czyli doustnej terapii redukującej ilość substratu (*substrate reduction therapy*; SRT) [3]. Takie leczenie ma na celu zmniejszenie odkładania się w komórkach glukozyliceramidu, który nie może być rozkładany u chorych z powodu braku lub zmniejszenia aktywności glukocerebrozydazy. Metoda ta po raz pierwszy została przedstawiona w 2000 roku przez Coxa i wsp. [116], a obecnie na rynku dostępne są dwa preparaty do SRT: miglustat, przeznaczony wyłącznie dla osób z GD1 niemogących lub niechęcych przyjmować ETZ, i eliglustat, polecany do długotrwałego leczenia dorosłych chorych z GD1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 zarówno jako pierwszy lek w terapii, jak i kontynuacja po zakończeniu ETZ. Leczenie z użyciem SRT nie jest w Polsce refundowane.

Miglustat

Pierwszym zarejestrowanym lekiem do SRT (w 2002 roku przez EMA i w 2003 roku przez FDA) był miglustat (Zavesca, Actelion), przeznaczony do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej GD1 u chorych dorosłych, ale wyłącznie u osób, u których nie może być prowadzona ETZ [117]. Dotychczas nie przeprowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania miglustatu u dzieci i chorych dorosłych z ciężką postacią GD. Chociaż miglustat może przechodzić przez barierę krew–mózg, nie jest skuteczny w terapii chorych z GD3 [118].

Przeprowadzono również badania oceniające przejście z terapii ETZ na leczenie miglustatem u chorych, którzy przez co najmniej 3 lata otrzymywali substytucję enzymatyczną i przez co najmniej 2 lata spełniali kryteria stabilnej choroby [116]. Podczas 2 lat obserwacji nie stwierdzono zmian w objętości wątroby, czyli w pierwszorzędownym punkcie oceny, ale u niektórych chorych zaobserwowano pogorszenie się innych parametrów choroby, takich jak zwiększenie objętości śledziony, a także zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi [116].

Miglustat przyjmowany jest doustnie w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Stosowanie miglustatu ograniczają jego uciążliwe działania niepożądane, takie jak dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (głównie biegunka, obserwowana u ponad 80% chorych), utrata wagi, drżenia (stwierdzone u około 37% chorych i w wielu przypadkach ustępujące między 1. a 3. miesiącem terapii), drgawki i parestezie [116].

Eliglustat

Objawy niepożądane nie są tak nasilone w przypadku najnowszego leku stosowanego w SRT, czyli eliglustatu (Cerdelga, Genzyme), zaakceptowanego w 2014 roku przez FDA i w 2015 roku przez EMA do długotrwałego leczenia dorosłych chorych z GD1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, zarówno jako pierwszy lek, jak i kontynuacja leczenia po zakończeniu ETZ [119].

Lek ten nie hamuje działania enzymów jelitowych, dzięki czemu stosunkowo rzadko powoduje biegunkę (występuje ona tylko u około 6% chorych). Jest również szybko usuwany z układu nerwowego, co powoduje brak skuteczności w leczeniu objawów neurologicznych występujących w GD [120]. Ponadto nie jest wskazany dla osób, które rozkładają lek z bardzo dużą szybkością (w tzw. stopniu ultraszybkim) z udziałem izoenzymu CYP2D6. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie sprawdzające szybkość rozkładu leku w organizmie chorego.

Na wprowadzenie powyższych wskazań wpłynęły wyniki dwóch badań: ENGAGE i ENCORE. W pierwszym z nich, po 9 miesiącach podawania leku wcześniej nieleczonym chorym z GD1, w grupie eliglustatu stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie objętości śledziony, średnio o 27,8% (w grupie placebo zwiększenie o 2,3%). Również inne wyniki wskazywały na skuteczność eliglustatu: nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o 1,2 g/dl, zmniejszenie objętości wątroby o 6,6% i zwiększenie liczby płytek krwi o 41% [121]. W badaniu ENCORE wykazano natomiast, że eliglustat nie jest gorszy niż imigluceraza bez względu na zaawansowanie GD (*non-inferiority*) [122].

U osób, których organizm rozkłada lek z normalną szybkością, zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę; u osób, których organizm rozkłada lek powoli, 84 mg raz na dobę.

Algorytm leczenia

U chorych z GD1 i GD3 spełniających odpowiednie kryteria podejmowane jest refundowane ze środków publicznych leczenie w ramach stosownych programów terapeutycznych.

W Polsce leczenie imiglucerazą refundowane jest u osób z typem choroby 1 i 3, a w przypadku welaglucerazy alfa – z GD1 (z leczenia wyłączone są też dzieci poniżej 2. roku życia). Leczenie chorych z bezobjawową postacią GD jest w Polsce nierefundowane. Kryterium kwalifikacji jest stwierdzony brak lub znaczny niedobór aktywności glukocerebrydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym. Stosowanie SRT nie jest w Polsce refundowane.

Każdy chory z podejrzeniem GD (lub z jej rozpoznaniem) powinien być skierowany do ośrodka referencyjnego najbliższego miejsca zamieszkania, który zajmuje się terapią tego schorzenia.

Poszczególne kroki w leczeniu choroby Gauchera typu 1

Krok pierwszy – przeprowadzenie oceny zaawansowania choroby. Ponieważ obraz GD może być odmienny u różnych osób, leczenie powinno być indywidualnie dobrane do

potrzeb każdego chorego, z uwzględnieniem takich elementów, jak ciężkość i szybkość postępowania choroby czy jej wpływ na jakość życia chorego [123]. Trzeba też pamiętać, że nie wszyscy nosiciele dwóch mutacji genu GBA mają objawy, a nie u wszystkich objawowych osób dolegliwości są na tyle poważne, aby konieczne było wdrożenie ETZ. Przyjmuje się, że muszą być leczeni chorzy z niedokrwistością, krwawieniami, powiększeniem wątroby lub śledziony czy też zajęciem układu kostnego. Natomiast stwierdzenie bólu kostnego, ale bez innych objawów, nie zawsze jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia [124].

Przed podjęciem decyzji o wdrożeniu terapii należy więc ocenić stopień zaawansowania choroby (patrz rozdział Diagnostyka). Do takiej oceny przed rozpoczęciem ETZ u dorosłych z GD1 służy skala DS3, a u dzieci z GD1 skala PGS3 [125, 126]. Wykorzystuje się je także do monitorowania skuteczności leczenia.

Wypełniając kwestionariusz skali DS3, ocenia się stan chorego w trzech obszarach obejmujących objawy kostne, hematologiczne i trzewne (Tab. V).

Najpierw dokonuje się średniej oceny zaawansowania choroby w poszczególnych obszarach, dodając punkty za poszczególne ocenione objawy i dzieląc sumę przez liczbę objawów (nie uwzględnia się objawów, którym nie można było przydzielić punktów). Następnie dodaje się punkty ze wszystkich trzech obszarów.

Jeśli nie są dostępne informacje na temat danego obszaru w momencie przeprowadzania oceny, można wykorzystać dane z poprzedniego badania, jeśli stan kliniczny chorego nie uległ zmianie, a dostępne są dane sprzed maksymalnie 12–24 miesięcy. Wyjątkiem są dane na temat zajęcia szpiku kostnego lub gęstości mineralnej kości, których brak nie wpływa na dokładność oceny.

Interpretacja:

- 0–3 pkt – choroba bezobjawowa lub o niewielkim nasileniu,
- 3–6 pkt – choroba o średnim nasileniu,
- 6–9 punktów – choroba o znacznym nasileniu,
- >9 punktów – choroba o poważnym nasileniu.

Wypełniając kwestionariusz skali PGS3, ocenia się stan chorego w czterech obszarach obejmujących objawy kostne, hematologiczne, trzewne i wzrastanie (Tab. VI).

Dokonuje się oceny zaawansowania choroby w poszczególnych obszarach, dodając punkty za poszczególne ocenione objawy i dzieląc sumę przez liczbę objawów. Następnie dodaje się średnie ze wszystkich czterech obszarów.

Interpretacja:

- ≤ 6 pkt – postać łagodna,
- 7–8 pkt – choroba o średnim nasileniu,
- ≥ 9 pkt – choroba o znacznym nasileniu.

Krok drugi – ustalenie odpowiednich celów terapeutycznych. Za podstawowe cele leczenia GD przyjmuje się eliminację objawów lub poprawę ich kontroli, ograniczenie rozwoju towarzyszących jej nieodwracalnych powikłań oraz ogólną poprawę stanu zdrowia i jakości życia chorych. Istotnym celem terapeutycznym u dzieci jest umożliwienie prawidłowego rozwoju psychosomatycznego.

Tabela V – Ocena ciężkości choroby Gauchera typu 1 u dorosłych (za pomocą skali DS3) [125]

Table V – Assessment of the severity of Gaucher disease type 1 in adults (using DS3 scale) [125]

Układ	Objawy	Skala ciężkości choroby - punkty										Ocena	Średnia	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Kostny	Zmiany lityczne, AVN, złamania patologiczne (ostatnie 12 mies.)	Brak							Obecne	-			8	8
	Ból kości/stawów związany z GD, bez środków przeciwbólowych	Brak do słabego	Słaby			Średni			Silny		Ekstremalny		10	
	Przełomy kostne w ostatnich 12 miesiącach	0–1	≥2										2	
	Zajęcie szpiku kostnego oceniane za pomocą skali BMB (lub jakościowo)	0–4 (małe)							5-8 (umiarkowane)		9-16 (zaznaczone do poważnego)		10	
	Gęstość mineralna kości Z-score (w DXA)	>-1	>-2 do ≤-1									≤-2	10	
Krwiotwórczy	Trombocytopenia	≥120 tys./mm ³	21-119 tys./mm ³			<20 tys./mm ³							5	6
	Krwawienie związane z GD	Brak do niewielkiej skłonności; siniaczenie	Umiarkowane, bez konieczności transfuzji						Poważne, niezbędne transfuzje				8	
	Niedokrwistość	Hb ≥ 12 g/dl (mężczyźni), 11 g/d (kobiety)	Hb 8–12 g/dl (mężczyźni), 8–11 g/dl (kobiety)			<8 g/dl							5	
Narządy mięszkowe	Splenomegalia (objętość – krotność normy)	≤5	>5 do ≤15			>15 lub stan po usunięciu śledziony							5	5
	Hepatomegalia (objętość – krotność normy)	≤2,5	>2,5										2	
	Powikłania płucne związane z GD	Brak							Jakiegolwiek				8	
														Max 19

Tabela VI – Ocena ciężkości choroby Gauchera typu 1 u dzieci (za pomocą skali PGS3) [126]
Table VI – Assessment of the severity of Gaucher disease type 1 in children (using PGS3 scale) [126]

Układ	Objawy	Skala ciężkości choroby – punkty							Maksymalna punktacja
		0	1	2	3	4	5	6	7
Kostny	Zmiany lityczne, AVN, złamania patologiczne	Brak						Obecne	7
	Nawracający ból kości lub stawów	Brak	Niewielki	Średni	Silny				3
	Przełomy kostne w ostatnich 12 miesiącach	Brak			1			≥2	7
	Gęstość mineralna kości Z-score	>-1		-1 do -2		≤-2			4
	Krwiotwórczy Trombocytopenia	≥120 tys./mm ³		90–119 tys./mm ³		60–89 tys./mm ³		<60 tys./mm ³	6
Krwawienie	Krwawienie	Brak do niewielkiej skłonności; siniaczenie		Umiarkowane, bez konieczności transfuzji	Poważne, niezbędne transfuzje				3
	Niedokrwistość (hemoglobina)	Brak		Niewielka do średniej: 1–3 g/dl poniżej normy	Poważna: >3 g/dl poniżej normy				4
	Splenomegalia (objętość – krotność normy)	<2		2-5			5-15	>15	7
	Hepatomegalia (objętość – krotność normy)	<1,5	1,5–2,5	>2,5					2
	Wzrastanie				5.–25. centyl		<5. centyla		5
Narządy mięszkowe	Wysokość (centyle)	>25. centyla							7
	Potencjał wzrostowy determinowany wysokością ciała rodziców	Taki sam lub większy				1 odchylenie standardowe poniżej oczekiwanego		2 odchylenia standardowe poniżej oczekiwanego	7
	Zmiana w wysokości (centyle)	Brak lub zwiększenie				Zmniejszenie o 1 odchylenie standardowe		Zmniejszenie o 2 odchylenia standardowe	7

Tabela VII – Cele ETZ i SRT w chorobie Gauchera [127]
Table VII – ERT and SRT goals in Gaucher disease [127]

Cele krótkoterminowe	
Objawy związane z niedokrwistością	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminacja zależności od stałych przetoczeń krwi • Uzyskanie stężenia hemoglobiny w ciągu 12–24 miesięcy terapii $>11,0$ g/dl dla kobiet i dzieci oraz $>12,0$ g/dl dla mężczyzn
Krwawienie	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie liczby płytek krwi podczas 1. roku leczenia do takiego poziomu, aby nie wystąpiło spontaniczne krwawienie, krwawienie podczas porodu czy zabiegów chirurgicznych • Chorzy po splenektomii: normalizacja liczby płytek krwi po roku leczenia • Chorzy z zachowaną śledzioną: zwiększenie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./μl po 3 latach leczenia
Układ ruchu	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie niezwiązanego z nieodwracalnymi zmianami w układzie kostnym bólu kostnego w ciągu 1–2 lat terapii • Zmniejszenie zajęcia szpiku kostnego, oceniane za pomocą lokalnie używanego systemu (np. BMB czy skali Dusseldorf) u chorych, u których w badaniu wstępnym nie stwierdzono poważnych nieodwracalnych zmian w układzie kostnym • U dorosłych z oznaczoną podczas badania wstępnego wartością wskaźnika T poniżej -2,5 zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) po 2 latach terapii • U dzieci: osiągnięcie normalnej lub szczytowej masy kostnej • Normalizacja wzrostu do prawidłowego, ocenionego przy użyciu norm dla populacji i wzrostu rodziców, w ciągu 2 lat trwania terapii
Narządy wewnętrzne	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie splenektomii (może być konieczna, jeśli wystąpi zagrażające życiu krwawienie) • Zmniejszenie powikłań spowodowanych splenomegalią: powiększenia obwodu brzucha, zbyt szybkiego uczucia pełności po posiłku czy świeżego zawału śledziony • Eliminacja hipersplenizmu • Zmniejszenie objętości śledziony <2–8 raza prawidłowej (w przypadku braku możliwości pomiaru objętości zmniejszenie wielkości śledziony) w 1–2 roku terapii, w zależności od objętości stwierdzanej w badaniu wstępnym • Zmniejszenie objętości wątroby do 1–1,5 raza prawidłowej (w przypadku braku możliwości pomiaru objętości normalizacja wielkości wątroby) w 1–2 roku terapii, w zależności od objętości stwierdzanej w badaniu wstępnym
Ogólna jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa wyników mierzonej odpowiednimi narzędziami jakości życia w ciągu 2-3 (lub mniej) lat terapii, w zależności od nasilenia choroby (w porównaniu do określonej podczas badania wstępnego) • Zmniejszenie niespowodowanego przez niedokrwistość zmęczenia, oceniane za pomocą walidowanych skal • Poprawa lub przywrócenie codziennego funkcjonowania (aktywności dnia codziennego oraz pełnienie ról funkcjonalnych)
Cele długoterminowe	
Objawy związane z niedokrwistością	<ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie stężenia hemoglobiny osiągniętego po pierwszych 12-24 miesiącach terapii
Krwawienie	<ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./μl • Zmniejszenie skłonności do krwawienia spowodowanego zbyt małą liczbą płytek krwi, ich defektem czy nieprawidłowościami układu krzepnięcia
Układ ruchu	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie takim powikłaniom, jak awaskularna martwica, przełomy kostne, zawały czy złamania patologiczne • Zapobieganie zmniejszonej gęstości mineralnej kości i osteoporozie (utrzymywanie wskaźnika T powyżej -1) • Zapobieganie przewlekłemu przyjmowaniu środków przeciwbólowych • Utrzymanie prawidłowej mobilności chorych lub poprawa mobilności, jeśli stwierdzono jej zmniejszenie podczas badania wstępnego
Narządy wewnętrzne	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie aktywności fizycznej • Utrzymanie objętości śledziony <2–8 raza prawidłowej po 1-2 roku terapii • Utrzymanie niemal prawidłowej objętości wątroby po 1-2 roku terapii • Zapobieganie włóknieniu i marskości wątroby oraz nadciśnieniu wrotnemu
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom z układu płucnego, takim jak nadciśnienie płucne i zespół wątrobowo-płuczny lub poprawa ich kontroli
Ogólna jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie mierzonej walidowanymi narzędziami dobrej jakości życia • Utrzymanie normalnego uczestnictwa w zajęciach szkolnych i pracy • Zmniejszenie psychosocjalnego obciążenia spowodowanego przez konieczność przyjmowania leków przez całe życie • Doprowadzenie do rozpoczęcia przez chorego w odpowiednim czasie dojrzewania płciowego • Doprowadzenie do osiągnięcia przez chorego prawidłowej przeciętnej dalszej długości życia

<p>Ciąża i poród</p> <p>Cele terapeutyczne związane z ogólnym postępowaniem</p> <p>Powikłania długoterminowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom związanym z GD • Wczesne wykrycie nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, takich jak szpiczak mnogi, chłoniaki i amyloidoza • Wczesne wykrycie guzów litych, takich jak rak wątrobowokomórkowy i rak nerki • Wczesne wykrycie zespołu parkinsonowskiego lub choroby Parkinsona • Wczesne wykrycie insulinooporności i cukrzycy typu 2 • Odpowiednia edukacja chorego i jego rodziny na temat GD i jej leczenia • Wczesne wykrycie objawów świadczących o zachorowaniu na GD3, takich jak nieprawidłowe ruchy gałek ocznych
	<p>Ogólne</p>

Zajęcie poszczególnych układów w nieneuronopatycznych postaciach GD (organy wewnętrzne, układ kostny, układ krwiotwórczy) powinno być traktowane niezależnie od siebie, ponieważ poszczególne objawy choroby nie są ze sobą powiązane. Najcięższy przebieg choroby obserwuje się w przypadku zajęcia układu kostnego, postać ta jest także najbardziej oporna na ETZ. Takie leczenie może spowolnić lub zatrzymać postęp choroby, jednak niektóre powikłania kostne (osteonekroza, osteoskleroz, kompresja kręgów) są nieodwracalne. Właściwe i wcześnie wdrożone leczenie może zapobiec lub zmniejszyć nasilenie wspomnianych powikłań, dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie GD.

Osiąganie celów podczas terapii ETZ i SRT powinno być związane ze spełnianiem kryteriów dla poszczególnych objawów choroby. Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie się do kryteriów przedstawionych w tabeli VII.

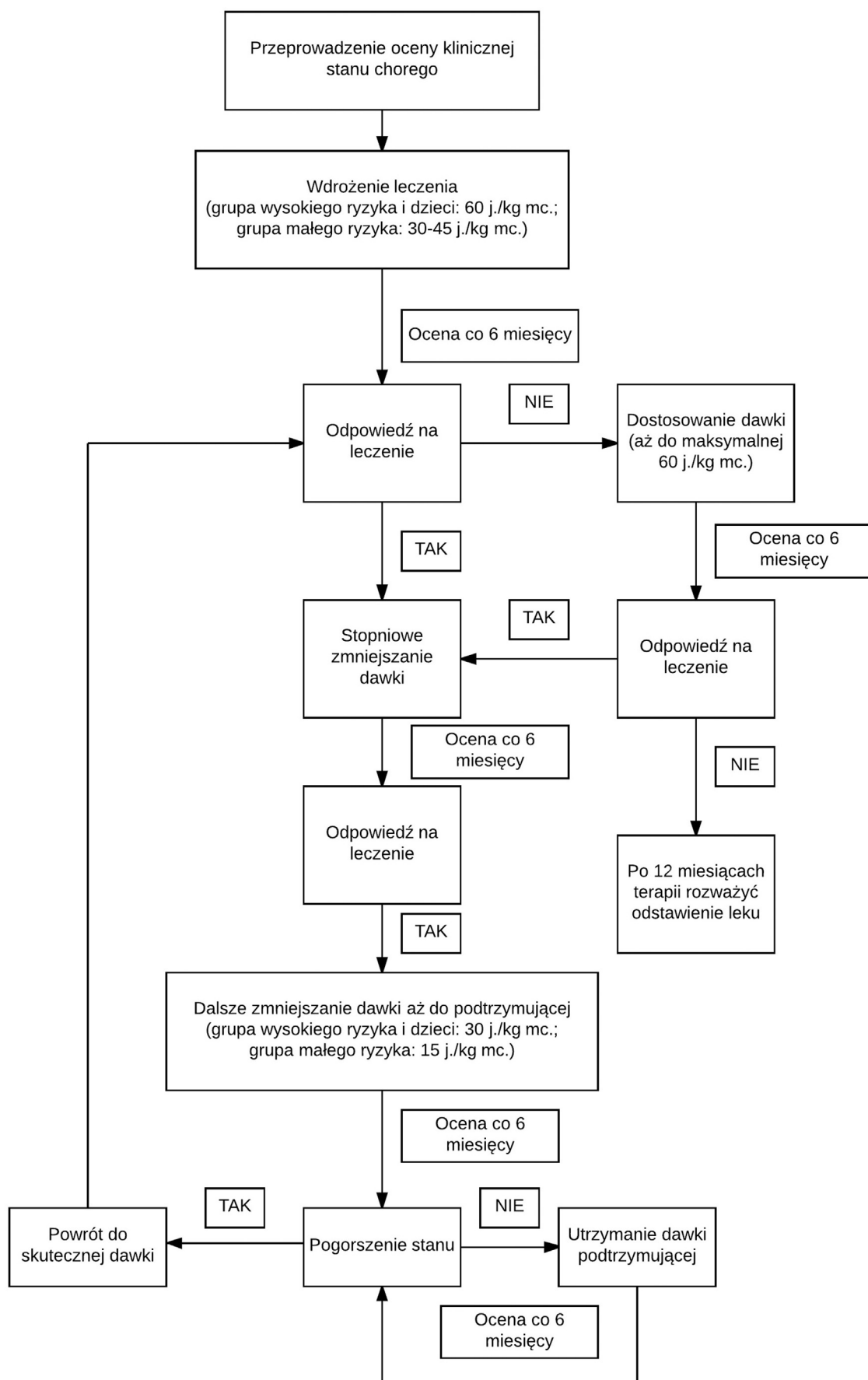
Krok trzeci – wybór odpowiedniej terapii. Przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć decyzję, jaki rodzaj terapii wdrożyć, ponieważ nie w każdym przypadku konieczne jest rozpoczęcie kosztownej ETZ. Sytuacje kliniczne wymagające niezwłocznego włączenia ETZ to:

- klinicznie istotna małopłytkowość lub niedokrwistość,
- postępujące powiększenie śledziony lub wątroby,
- zajęcie układu kostnego,
- zaburzenia wzrostu/niskorosłość,
- opóźnione dojrzewanie,
- zajęcie płuc,
- przebyta splenektomia,
- upośledzenie funkcjonowania (fizyczne oraz jakości życia),
- jakiegokolwiek objawy choroby u dziecka; podejmując decyzję dotyczącą rozpoczęcia terapii u dzieci, należy stosować bardziej zaostrzone kryteria, ponieważ progresja choroby w tej grupie wiekowej może być bardzo gwałtowna, a przebieg poważniejszy niż u dorosłych [27].

U osób z łagodną i umiarkowaną postacią GD1 można rozważyć stosowanie leków z grupy SRT [3]: miglustatu u chorych niemogących lub niechących przyjmować ETZ lub eliglustatu jako pierwszego leku w terapii lub jako kontynuacji po zakończeniu ETZ. Leki te nie są jednak refundowane w Polsce.

Krok czwarty – ustalenie odpowiedniej dawki. Ustalenie właściwej dawki ETZ ma kluczowe znaczenie w kontrolowaniu objawów GD i zapobieganiu powstawania jej powikłań. Takie same dawki i zasady stosuje się w przypadku terapii imiglucerazą i welaglucerazą alfa. Należy stosować dawkę zapewniającą optymalną jakość życia chorych oraz osiągnięcie i utrzymanie celów terapeutycznych wymienionych w tabeli VII. Poleca się postępowanie według schematu przedstawionego na rycinie 7.

Terapia ETZ powinna być prowadzona przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu GD, a dawki należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego na podstawie oceny wszystkich objawów klinicznych. Jest to niezbędne zarówno z punktu widzenia chorego (zbyt niska dawka zmniejsza skuteczność leczenia), jak i systemu opieki zdrowotnej (zbyt wysoka dawka naraża na zbędne koszty). Wszystkie dzieci z objawami choroby Gauchera powinny otrzymywać ETZ.



Ryc. 7 – Schemat ustalania dawkowania enzymatycznej terapii zastępczej

Odpowiedź na leczenie imiglucerazą jest zależna od dawki [107], zwłaszcza jeśli chodzi o powikłania ze strony układu kostnego [103].

Dawki ETZ dobiera się, biorąc pod uwagę ryzyko związane z GD [128]. Lek podaje się w powolnym wlewie dożylnym co 2 tygodnie przez całe życie chorego. Stosuje się dawki 15–60 j./kg mc., w zależności od ciężkości choroby, wieku chorego (wyższe u dzieci) i odpowiedzi klinicznej (niższe dawki podtrzymujące) [100].

Osoby dorosłe zalicza się do grupy wysokiego ryzyka w przypadku stwierdzenia chociaż jednego z następujących objawów:

- objawowe zajęcie układu kostnego:
 - umiarkowane lub znaczne obniżenie gęstości mineralnej kości,
 - przewlekły ból kostny,
 - przełomy kostne,
 - martwica jałowa kości,
 - złamania patologiczne,
 - konieczność wszczepienia endoprotezy stawowej;
- pogorszenie jakości życia związane z chorobą Gauchera,
- choroba układu krążenia (w tym nadciśnienie płucne),
- liczba płytek krwi ≤ 60 tys./ μl lub udokumentowane zaburzenia krzepnięcia krwi,
- objawowa niedokrwistość lub stężenie hemoglobiny $\leq 8,0$ g/dl,
- zależność od przetoczeń krwi,
- znaczące zajęcie wątroby:
 - hepatomegalia (objętość – krotność normy) $> 2,5$,
 - zawały,
 - nadciśnienie wrotne,
 - zapalenie,
- znaczące zajęcie śledziony:
 - splenomegalia (objętość – krotność normy) ≥ 15 ,
 - zawały,
- znaczące zajęcie nerek,
- każde dodatkowe schorzenie, które może pogarszać przebieg choroby Gauchera.

U osób dorosłych z grupy niskiego ryzyka stwierdza się wszystkie z poniższych:

- prawidłowa czynność wątroby, serca, płuc i nerek,
- niewielkie pogorszenie jakości życia,
- bez pogorszenia objawów choroby w ostatnim czasie,
- zajęcie układu kostnego ograniczone do niewielkiego obniżenia gęstości mineralnej kości i obecności deformacji o typie kolby Erlenmeyera,
- stężenie hemoglobiny $> 10,5$ g/dl u kobiet i $11,5$ g/dl u mężczyzn (lub nie mniej niż $2,0$ g/dl poniżej prawidłowej wartości dla wieku i płci),
- liczba płytek krwi > 60 tys./ μl w trzech oznaczeniach,
- hepatomegalia (objętość – krotność normy) $< 2,5$,
- splenomegalia (objętość – krotność normy) < 15 .

Zalecana dawka początkowa leku u dorosłych z grupy wysokiego ryzyka i u dzieci to 60 j./kg mc podawane co 2 tygodnie. U dorosłych z grupy niskiego ryzyka można zacząć leczenie od dawki 30–45 j./kg mc.

Według zapisów programu lekowego w Polsce, zaleca się wizyty kontrolne w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu GD przynajmniej raz na 6 miesięcy celem oceny progresji choroby i skuteczności stosowanego leczenia.

W przypadku stwierdzenia skuteczności leczenia (osiągnięcie przez chorego wszystkich celów terapeutycznych wymienionych w tabeli VII) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Zaleca się bardzo dużą ostrożność przy podejmowaniu takiej decyzji u chorych z poważnymi objawami ze strony układu kostnego, zajęciem serca lub płuc, a także u dzieci.

U osób dorosłych z grupy zwiększonego ryzyka należy zmniejszać dawki leku bardzo powoli (o 15–25% jednorazowo), aż do kolejnej oceny po 6 miesiącach. Jeśli i wówczas będą spełnione wszystkie cele terapeutyczne, należy nadal zmniejszać dawkę leku w taki sam sposób, aż do rekomendowanej w takiej grupie i u dzieci minimalnej dawki podtrzymującej 30 j./kg mc co dwa tygodnie.

U osób dorosłych z grupy mniejszego ryzyka można zmniejszać dawki leku szybciej (o 25–50% jednorazowo), aż do minimalnej dawki podtrzymującej 15 j./kg mc co dwa tygodnie.

Dzieci i dorośli chorzy na GD otrzymujący ETZ powinni być objęci wysokospecjalistyczną opieką lekarską oraz poddawać się regularnym badaniom kontrolnym. Ścisłe monitorowanie chorych jest również wymogiem Programu Lekowego. Uznaje się, że następuje pogorszenie stanu chorego, jeśli stwierdza się chociaż jeden z następujących objawów [128]:

- spadek stężenia hemoglobiny o ponad $1,25$ g/dl u kobiet i dzieci oraz $1,5$ g/dl u mężczyzn poniżej poziomu sprzed zmniejszania dawki leku (w dwóch oznaczeniach przeprowadzonych w odstępie dwóch tygodni). Zmęczenie związane z niedokrwistością,
- spadek liczby płytek krwi poniżej 25% sprzed zmniejszania dawki leku lub poniżej 80 tys./ μl (w dwóch oznaczeniach przeprowadzonych w odstępie dwóch tygodni). Krwawienie i siniaczenie niezwiązane z włączeniem leczenia przeciwniekrwotycznego czy kortykosteroidów,
- zwiększenie objętości śledziony lub wątroby o ponad 20% sprzed zmniejszania dawki leku. Ból brzucha lub zmniejszenie apetytu,
- pogorszenie objawów ze strony układu kostnego: złamania patologiczne, martwica jałowa kości lub zmiany lityczne,
- nasilenie bólu kostnego lub zwiększenie częstości jego występowania,
- nasilenie przełomów kostnych lub zwiększenie częstości ich występowania,
- pogorszenie jakości życia niezwiązane z innymi przyczynami niż GD,
- wystąpienie lub pogorszenie objawów związanych z zajęciem przez GD płuc (np. nadciśnienie płucne lub zwłóknienie płuc),
- upośledzenie tempa wzrastania oraz spowolnienie lub regres rozwoju psychoruchowego dziecka.

Jeśli stwierdzi się pogorszenie stanu chorego, należy wrócić do dawki, przy której spełnione były cele terapeutyczne.

W przypadku braku poprawy w zakresie kontroli objawów choroby (w badaniu przedmiotowym oraz badaniach obrazowych) należy rozważyć zwiększenie dawki leku do maksymalnej, 60 j./kg mc. Podejmując taką decyzję, należy wziąć pod uwagę możliwe inne przyczyny objawów, np. niedokrwistość z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego.

wego, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zakażenie HIV.

Po osiągnięciu maksymalnej dawki przy zupełnym braku skuteczności leczenia po 12 miesiącach terapii należy rozważyć odstawienie leku.

Ustalanie dawkowania SRT

Miglustat przyjmowany jest doustnie w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Niższą dawkę stosuje się u osób z upośledzoną funkcją nerek (przy klirensie kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała 50–70 ml/min/1,73 m² 100 mg dwa razy na dobę; przy klirensie 30–50 ml/min/1,73 m² 100 mg raz na dobę; nie zaleca się stosowania u chorych z klirensem poniżej 30 ml/min/1,73 m²).

U osób, których organizm rozkłada eliglustat z normalną szybkością, jego zalecana dawka to 84 mg dwa razy na dobę; u osób, których organizm rozkłada lek powoli, 84 mg raz na dobę.

Leczenie wspomagające

Objawowe leczenie wspomagające polega na łagodzeniu objawów obniżających jakość życia, przede wszystkim chorych, którzy nie mogą lub nie chcą stosować leczenia przyczynowego (ETZ czy SRT), ale też jako leczenie wspomagające przy stosowaniu takich terapii. Leczenie objawowe powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego.

Dolegliwości ze strony kości

U dorosłych chorych z obniżoną gęstością mineralną kości lub osteoporozą należy rozważyć zastosowanie leków antyresorpcyjnych, czyli bisfosfonianów (np. kwas pamidronowy lub alendronowy), zgodnie ze wskazaniami do ich zastosowania [129]. Wykazano, że zwiększają one gęstość mineralną kości również u chorych otrzymujących już ETZ, nie jest jednak jasne, w jakim stopniu zapobiega to złamaniom wtórnym w tej populacji [34, 130]. Leki antyresorpcyjne nie wpływają też na zmniejszenie nasilenia zmian charakterystycznych dla GD, czyli zmian litycznych i deformacji kości [129]. Podawanie bisfosfonianów w GD nie jest postępowaniem rutynowym, a decyzję co do ich wdrożenia należy podejmować indywidualnie. Nie ma badań dla pozostałych grup leków stosowanych przy obniżonej gęstości mineralnej kości lub osteoporozie u chorych z GD [44, 131, 132]. U chorych z GD, u których stwierdzono obniżoną gęstość mineralną kości lub osteoporozę, należy wprowadzić suplementację witaminy D3 oraz wapnia [44].

Stosuje się także leki przeciwbólowe, zmniejszające dolegliwości związane z powikłaniami kostnymi. Nasilony ból kostny podczas przełomów kostnych niejednokrotnie wymaga stosowania opioidowych leków przeciwbólowych.

Powikłania kostne, takie jak złamania czy martwica głowy kości udowej, wymagają interwencji ortopedycznych. Zniszczenie stawów (głównie biodrowych) wymaga wykonania alloplastyki stawu. Rekomenduje się uzyskanie w pierwszej kolejności poprawy w zakresie struktury kostnej poprzez efektywną i długotrwałą ETZ, a następnie podjęcie działań rekonstrukcyjnych. W przypadku ucisku elementów układu nerwowego może być też konieczne odbarczenie chirurgiczne.

U chorych na GD rekomenduje się ponadto rehabilitację z zachowaniem codziennej lekkiej aktywności fizycznej (należy unikać aktywności, podczas której może dojść do urazów kości czy uszkodzenia powiększonej śledziony).

Dolegliwości ze strony układu krwiotwórczego

Niektórzy chorzy z zaawansowaną GD mogą być zależni od przetoczeń preparatów krwiopochodnych, jednak nie jest to metoda zalecana przez dłuższy czas. Chorzy powinni też być oceniani przez hematologa przed każdym poważnym zabiegiem, w tym dentystycznym [66].

Splenektomia, będąca przed wprowadzeniem ETZ jedynym leczeniem objawowym w GD, nie jest obecnie polecana w terapii typów 1 i 3, ponieważ leczenie przyczynowe prowadzi do znacznego zmniejszenia wielkości śledziony, a po przeprowadzeniu splenektomii komórki Gauchera szybciej akumulują się w innych narządach. Częściową splenektomię rozważa się w przypadku ciężkiej małopłytkowości występującej u chorych z nowo rozpoznaną chorobą lub utrzymującej się mimo stosowania leczenia przyczynowego [44]. Usunięcie śledziony wiąże się z zaostrzeniem ciężkości powikłań kostnych GD oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń i nowotworu [133–135]. U chorych po splenektomii należy wykonywać regularne szczepienia ochronne, zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Inna metoda stosowana w przeszłości, czyli obdarzony dużym ryzykiem śmiertelności allogeniczny przeszczep macierzystych komórek hematopoetycznych, obecnie rozważana jest jedynie w przypadku GD o ciężkim i opornym na ETZ przebiegu, co dotyczy głównie dzieci z typem 3 choroby.

Leczenie wspomagające w neuronopatycznych typach choroby Gauchera

ETZ nie wpływa na objawy neurologiczne w GD2 i GD3, ponieważ stosowane leki nie przekraczają bariery krew–mózg. Duże znaczenie w GD2 ma więc terapia wspomagająca, np. leczenie przeciwpadaczkowe, mająca zapewnić jak najlepszą jakość życia. W GD3 ETZ znosi częściowo lub całkowicie objawy narządowe, natomiast objawy neurologiczne wymagają podobnego postępowania jak w GD2.

Monitorowanie przebiegu choroby Gauchera

Za monitorowanie chorych z GD odpowiada zespół wielodyscyplinarny (pediatra lub specjalista chorób wewnętrznych, neurolog, kardiolog, ortopeda, okulista, psycholog). Regularnej obserwacji powinni być poddawani wszyscy chorzy: zarówno tacy, którzy nie mają żadnych objawów lub u których przebieg choroby jest łagodny (zwykle są to osoby z mutacją N370S w genie GBA1), jak i tacy, u których prowadzone jest już leczenie. W przypadku pierwszej grupy takie postępowanie pozwala na stwierdzenie postępu choroby, dzięki czemu można w odpowiednim momencie wdrożyć ETZ czy SRT [27, 28]. Należy też pamiętać, że nawet u osób pozornie asymptomatycznych mogą występować hepatomegalia, trombocytopenia czy zmiany w układzie kostnym [28].

Tabela VIII – Częstość wykonywania badań podczas monitorowania chorych uczestniczących w Programie Lekowym imiglucerazy i welaglucerazy alfa [136, 137]
Table VIII – Frequency of examinations required for monitoring of patients participating in the imiglucerase and velaglucerase alfa Drug Programme [136, 137]

Wymagana częstość		
	Imigluceraza	Welagluceraza alfa
Co 180 dni	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi (pełna, ze wzorem odsetkowym krwinek białych) • Układ krzepnięcia: APTT, INR • Chitotriozydaza 	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi (pełna, ze wzorem odsetkowym krwinek białych) • Układ krzepnięcia • Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradzkich) • Chitotriozydaza
Co 365 dni	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie densytometryczne kości (DEXA) • MRI kości długich (obligatoryjne jedynie u chorych z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych) • USG jamy brzusznej z określeniem wielkości wątroby i śledziony • EKG • UKG (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym) • Konsultacja kardiologiczna (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym) • Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach) • Pomiary antropometryczne, z oceną tempa wzrastania, u dzieci do zakończenia procesu wzrastania • Spirometria (u chorych powyżej 7. roku życia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich • USG jamy brzusznej z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony • EKG • RTG płuc • Konsultacja kardiologiczna (opcjonalnie) • Konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie) • Pomiary antropometryczne (u dzieci do zakończenia fazy wzrostu) • Ocena jakości życia SF 36 (opcjonalnie)

U osób poddawanych już terapii regularne monitorowanie służy do oceny jej skuteczności i osiągania celów terapeutycznych, co pozwala na odpowiednie dostosowanie dawek leków. Stan chorych obserwuje się także po osiągnięciu przez nich celów terapeutycznych [128]. Monitorowanie chorego jest również wymagane podczas leczenia imiglucerazą lub welaglucerażą alfa refundowanego w ramach Programu Lekowego [136, 137].

Badania służące do monitorowania stanu chorych z chorobą Gauchera typu 1

W celu monitorowania stanu chorych z GD1 wykonuje się badania laboratoryjne, a także przeprowadza ocenę poszczególnych układów, które mogą zostać zajęte przez chorobę. W przypadku uczestnictwa chorego w Programie Lekowym i refundacji terapii imiglucerażą [136] lub welaglucerażą alfa [137] co 6 miesięcy wymagane jest przesłanie karty monitorowania terapii do Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, który podejmuje decyzję o przedłużeniu ETZ na kolejne pół roku i ustala wysokość dawki leku na ten okres. Oceny skuteczności terapii musi dokonać lekarz niez zaangażowany w leczenie chorych z GD. Informacje na temat badań wymaganych w Programie Lekowym imigluceraży i welagluceraży alfa oraz tego, jak często należy je wykonywać, znajdują się w tabeli VIII.

Badania laboratoryjne

W celu oceny aktywności GD należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, szczególną uwagę zwracając na liczbę płytek i stężenie hemoglobiny [27, 68]. Obligatoryjnym badaniem jest też określenie aktywności chitotriozydazy w osoczu, stanowiącej u większości osób chorujących na GD czuły marker efektywności terapii [138]. Wysoka aktywność chitotriozydazy nie jest jednak charakterystyczna wyłącznie dla GD, a u ok. 6–8% chorych jej aktywność jest obniżona wskutek mutacji genu dla chitotriozydazy (homozygoty). U chorych z defektem syntezy chitotriozydazy jej oznaczenie można zastąpić pomiarem stężenia cytokiny CCL18 we krwi [73], jednak tego badania nie wykonuje się w Polsce. Prowadzone są też badania nad udowodnieniem przydatności nowego markera Lyso-Gb1 (GLcSph) w diagnostyce i monitorowaniu GD.

W zależności od nieprawidłowości stwierdzanych podczas badania wstępnego przeprowadza się także inne badania [27]. Oznacza się czas protombinowy i kefalinowy oraz aktywność enzymów wątrobowych. Wskazana jest również kontrola stężenia witamin B12 i D oraz określanie stężenia cholesterolu. W celu oceny metabolizmu kostnego rekomenduje się wykonywanie oznaczenia stężenia wapnia i fosforu w osoczu oraz moczu, izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej, parathormonu i kalcydiolu [76].

Przed zwiększeniem dawki imigluceraży można rozważyć w wybranych sytuacjach oznaczenie miana przeciwciał przeciw imiglucerazie.

Ocena narządów miękkich

W celu oceny stabilizacji lub progresji hepatosplenomegalii wykonuje się ultrasonografię jamy brzusznej. Dokładniejsze w określaniu objętości śledziony i wątroby jest badanie rezonansu magnetycznego [27, 68]. Nie zaleca się wykony-

wania kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej z uwagi na dużą dawkę promieniowania [27].

Ocena układu kostnego

Niezmierzalnym ważnym elementem monitorowania stanu chorych z GD jest ocena ciężkości zajęcia układu kostnego, ponieważ powikłania te związane są ze znacznym bólem, pogorszeniem jakości życia i mogą doprowadzić do nieodwracalnych zmian i niepełnosprawności.

Badaniem z wyboru w ocenie kości u chorych na GD jest rezonans magnetyczny kości długich kończyn dolnych. W przypadku nasilenia dolegliwości ze strony układu kostnego (dyskomfort, ból) wskazane jest wykonanie dodatkowego badania poszerzonego o inne elementy kostne (np. kręgosłup). MRI kości jest najczulszą metodą wykrywania martwicy kości [76].

Badania obrazowe powinny być wykonywane w tej samej placówce i opisywane przez tego samego specjalistę radiologii i diagnostyki obrazowej, co poprzednie. Najbardziej przydatne są obrazy w sekwencji T1 oraz STIR, które mogą uwidoczniać zmianę intensywności sygnału w kościach w porównaniu do poprzednich badań. Widoczny wzrost intensywności sygnału ze strony szpiku kostnego w czasie badania kontrolnego powinno się interpretować jako pozytywną odpowiedź na ETZ, brak zmian świadczy o braku odpowiedzi na leczenie [76]. Należy jednak pamiętać o tym, że wzrost intensywności sygnału występuje także w przypadku wystąpienia zawałów kości/osteonekrozy [87].

Złotym standardem w ocenie gęstości mineralnej kości u osób dorosłych jest DEXA przeprowadzana w lokalizacji kręgosłupa lędźwiowego (L1-L4) oraz bliższego końca kości udowej. U dzieci poza skanem kręgosłupa L1-L4 wykonuje się też TBLH. Pomiar w obrębie szyjki kości udowej u dzieci nie jest polecany z uwagi na dużą zmienność w dojrzałości kości. Referencyjnym parametrem w DEXA dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym, mężczyzn przed 50. rokiem życia, dzieci i młodzieży poniżej 20. roku życia jest Z-score, który świadczy o średniej gęstości mineralnej kości chorego w porównaniu do populacji w podobnym wieku, płci i pochodzeniu. Z-score mniejszy lub równy -2,0 powinien być interpretowany jako obniżona gęstość mineralna kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku (a nie jako osteopenia) [139].

Ocena układu krążenia

Podstawowym badaniem kontrolnym jest EKG, a bardziej pogłębiony monitoring jest konieczny, gdy u chorego doszło do rozwoju nadciśnienia płucnego lub innych nieprawidłowości w układzie krążenia [68].

Konsultacje specjalistyczne

W zależności od przebiegu choroby wymagane jest przeprowadzanie corocznych konsultacji specjalistycznych — neurologa, kardiologa, ortopedy, okulisty i psychologa.

Monitorowanie stanu chorych przyjmujących eliglustat

Monitorując stan chorych przyjmujących eliglustat, należy stosować się do takiego samego schematu, jak w przypadku terapii ETZ, ale uwzględniając elementy specyficzne dla terapii tym lekiem. Podczas każdej wizyty należy upewnić

się, że chorzy o średnim lub szybkim metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6 nie przyjmują leków będących silnym (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) lub umiarkowanym (np. duloksetyna, terbinafina) inhibitorem CYP2D6 jednocześnie z silnym (np. klarytromycyna, itrakonazol) lub umiarkowanym (np. erytromycyna, flukonazol) inhibitorem CYP3A, a chorzy o słabym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6 nie przyjmują silnego inhibitora CYP3A [140]. Takie niewłaściwe połączenie może bowiem znacznie zwiększyć w osoczu stężenie eliglustatu, metabolizowanego przy udziale izoenzymu CYP2D6 i izoenzymu CYP3A4. Chorym należy również przekazać, że nie powinni popijać leku sokiem grejpfrutowym, ponieważ jest to inhibitor CYP3A. Podczas każdej wizyty należy też przypominać o ważności codziennego przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami [140].

Monitorowanie chorych z chorobą Gauchera typu 3

U chorych z GD3 objawy nieneurológiczne powinny być monitorowane według takiego samego schematu, jak u chorych z typem 1, ale dodatkowo należy obserwować dynamikę rozwoju objawów neurológicznych. Badania kontrolne powinny być przeprowadzane przez doświadczanego lekarza neurologa lub neurologa dziecięcego co 3 miesiące w czasie pierwszego roku, później co 6 miesięcy. Co 6 miesięcy zalecane jest też badanie ruchów gałek ocznych, co roku badanie okulistyczne i słuchu. Wymagana jest też coroczna konsultacja psychologa.

Międzynarodowy rejestr choroby Gauchera

Przydatne narzędzia m.in. do monitorowania stanu chorych na GD znajdują się w zasobach ICGG, finansowanego przez firmę Genzyme z naukowym nadzorem sprawowanym przez radę, w której skład wchodzi międzynarodowi eksperci w dziedzinie tego schorzenia. Rejestr powstał w 1991 roku i jest to największa (do 2011 roku zostało zgłoszonych do niej ponad 6 000 osób z 62 krajów) baza danych osób chorujących na GD, w której lekarze z całego świata umieszczają informacje na temat m.in. objawów, charakterystyki demograficznej oraz leczenia (bez względu na jego rodzaj) swoich pacjentów [141]. Chęć udziału w rejestrze można zgłosić na stronie www.registrynxt.com.

Opisy przypadków

Przypadek 1: mężczyzna z GD1

W 2013 roku u 40-letniego mężczyzny w trakcie diagnostyki epizodu omdlenia stwierdzono małopłytkowość. Chory zgłaszał też sporadyczne krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Po konsultacji w Poradni Hematologicznej wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, w której stwierdzono obecność komórek Gauchera.

Od stycznia do marca 2014 roku przeprowadzono diagnostykę wstępną. Chory był w dobrym stanie ogólnym, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono nieprawidłowości.

W badaniach laboratoryjnych wykazano małopłytkowość (płytki krwi 97 tys./ μ l), pozostałe parametry morfologii krwi

były w normie: leukocyty 6,59 tys./ μ l, erytrocyty 4,1 mln/ μ l, hemoglobina 13,6 g/dl. Parametry biochemiczne również były prawidłowe: kreatynina 0,71 mg/dl, mocznik 24,18 mg/dl, ALT 12,9 U/l, AST 20,2 U/l, witamina B12 332 pg/ml, kwas foliowy 7,24 ng/ml, witamina 25(OH)D 16 ng/ml, cholesterol całkowity 160 mg/dl.

Aktywność glukocerebrosydyazy w DBS wynosiła 0,3 mcmol/l/h (wartość prawidłowa >3,2 mcmol/l/h), a chitotriozydazy w surowicy 1840 nmol/ml/godz. (wartość prawidłowa <150 nmol/ml/godz.).

Podczas badania USG jamy brzusznej stwierdzono dyskretnie powiększenie śledziony do 124 mm w osi długiej, wątrobę o prawidłowej wielkości i echogeniczności, pęcherzyk żółciowy bez złożeń, nerki prawidłowej wielkości i echogeniczności, pęcherz moczowy prawidłowy, aortę brzuszną nieposzerzoną.

W MRI stawów biodrowych wykazano obecność owalnych obszarów wielkości do 3 cm otoczonych wąską strefą hipointensywną w zakresie 1/3 bliższej i środkowej części trzonów kości udowych – zmiany te mogły wskazywać na GD. W MRI głowy stwierdzono kilka ognisk mogących odpowiadać zmianom naczyniopochodnym lub pozapalnym. W RTG klatki piersiowej bez nieprawidłowości. W RTG kręgosłupa piersiowego wykazano nieznacznie prawostronne skrzywienie.

Echokardiografia bez nieprawidłowości: jamy serca niepowiększone, o prawidłowej kurczliwości, frakcja wyrzutowa lewej komory 70%, zastawki prawidłowe.

Badanie genetyczne wykonano w styczniu 2014 roku metodą sekwencjonowania genu GBA1. Wykazano obecność homozygotycznej mutacji c.[1226A>G];[1226A>G] (p.[N409S];[N409S]).

W oparciu o wykonane badania enzymatyczne i genetyczne potwierdzono wysuniętą na początku diagnozę GD1.

Po rozpoznaniu u chorego GD1 wykonano przesiewowe badania w kierunku chorób lizosomalnych wśród członków jego najbliższej rodziny. Ojciec chorego nie żyje, a jeden z dwóch braci nie wyraził zgody na badania. Mutację odpowiadającą za rozwój GD1 potwierdzono u drugiego z braci; nie ma on objawów GD, pozostaje w obserwacji. U pozostałych członków rodziny chorego poddanych badaniom nie stwierdzono zaburzeń świadczących o GD.

W marcu 2014 roku mężczyzna został zakwalifikowany do przyjmowania ETZ (imigluceraza) i od września 2014 roku otrzymuje lek w podaniu dożylnym co 2 tygodnie w dawce 15 j./kg mc.

W trakcie leczenia obserwowano stopniowy wzrost liczby płytek krwi (w dniu rozpoczęcia ETZ: 102 tys./ μ l, po 4 miesiącach: 127 tys./ μ l, po 8 miesiącach: 154 tys./ μ l), prawidłowy poziom utrzymuje się do chwili obecnej.

Nastąpiła również stopniowa redukcja aktywności chitotriozydazy (wyjściowo 1840 nmol/ml/godz., po 8 miesiącach: 664 nmol/ml/godz., po 24 miesiącach: 184 nmol/ml/godz.).

W grudniu 2015 roku w ramach monitorowania ETZ wykonano densytometrię. Stwierdzono obniżoną gęstość mineralną kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku (T-score -2,1 dla złamania bliższego końca kości udowej) i osteoporozę (T-score -3,2 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 26% ubytku gęstości kości). W styczniu 2016 roku

włączono do leczenia preparat kwasu alendronowego w dawce 70 mg/tydzień oraz zastosowano suplementację wapniem i witaminą D3. W badaniu kontrolnym wykonanym w grudniu 2016 roku obserwowano obniżenie BMD dla złamania bliższego końca kości udowej (T-score -2,4) oraz zwiększenie BMD w odcinku L-S kręgosłupa (T-score -2,6). W grudniu 2016 odstawiono bisfosfonian.

Zgodnie z zaleceniami w ramach programu terapeutycznego co 6 miesięcy u chorego wykonywane są kontrolne badania laboratoryjne i obrazowe. Obecnie mężczyzna czuje się dobrze, w badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się nieprawidłowości. Nie obserwuje się również nieprawidłowości w badaniu radiologicznym płuc, stawów biodrowych oraz w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej (wielkość śledziony prawidłowa i echogeniczność śledziony i wątroby prawidłowa). Rokowanie jest dobre.

Przypadek 2: mężczyzna z GD1 leczony z przerwami ETZ

12-letniego chorego przyjęto w 2003 roku do szpitala w celu pogłębienia diagnostyki po złamaniu z przemieszczeniem 1/3 proksymalnej części lewej kości udowej (upadek na rowerze). W dokumentacji medycznej brak informacji na temat charakteru złamania (niskoenergetyczne/patologiczne).

Pacjent zgłaszał wcześniej takie dolegliwości, jak bóle kończyn i głowy oraz krwawienia z nosa. W badaniu fizykalnym wzrost 143 cm, ciężar ciała 35,5 kg, skóra biała z pojedynczymi wybroczynami, znacznie powiększona śledziona (sięgająca krawędzi talerza biodrowego) i wątroba (wystająca na 4 cm spod łuku żebrowego). Według dokumentacji medycznej słaba dynamika wzrostu. W badaniach dodatkowych stwierdzono małopłytkowość (płytki krwi 72 tys./ μ l), niedokrwistość normocytarną (erytrocyty 2,59 mln/ μ l, hemoglobina 7,4 g/dl), śledzionę o rozmiarach 20 × 7,0 cm i wątrobę wielkości nieco powyżej górnej granicy normy.

W związku z podejrzeniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego zalecono pogłębienie diagnostyki. Wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, znajdując patologiczne komórki zbliżone morfologią do komórek spichrzeniowych, najpewniej Gauchera. W trepanobiopsji około 60% utkania szpiku zajmowały duże jasne komórki z układu histiocytarnego, rozproszone i w skupiskach, mogące odpowiadać komórkom Gauchera.

Aktywność glukocerebrydazy w leukocytach krwi obwodowej wynosiła 2,9 nmol/mg białka/godz. (wartość prawidłowa 5,24±0,9 nmol/mg białka/godz.), a chitotriozydazy w surowicy 10540 nmol/ml/godz. (wartość prawidłowa <150 nmol/ml/godz.). W badaniu genetycznym wykryto obecność jednej mutacji c.1226A>G (N370S) na jednym allelu genu GBA. Dwójka rodzeństwa chorego jest zdrowa, również w przeszłości w jego rodzinie nie rozpoznawano GD.

W TK jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony, a także powiększenie wątroby i jej obniżoną gęstość. Po dożylnie podanym kontraście obecne w fazie wrotnej niejednorodne wzmocnienie, dodatkowo pojedyncze, o wymiarach do 1 cm, węzły chłonne w przestrzeni zaotrzewnowej. W ocenie kardiologicznej obecne w zapisie elektrokardiograficznym cechy niepełnego bloku prawej



Ryc. 8 – Zdjęcie rentgenowskie uda lewego (grudzień 2012 rok)

odnogi pęczka Hisa, w badaniu USG bez patologii. W opisach zdjęć rentgenowskich był obecny opóźniony wzrost z silnym bujaniem okostnej (Ryc. 8).

Po postawieniu diagnozy GD1 od września 2004 roku zaczęto podawać choremu imigluceraż w dawce 35 j./kg mc. co 2 tygodnie. W badaniach kontrolnych obserwowano zmniejszenie się wymiarów śledziony i wątroby, wzrost wartości hemoglobiny (w 2004 roku 13,8 g/dl, w 2006 14,4 g/dl) oraz liczby płytek krwi (w 2004 roku 75,3 tys./ μ l, w 2006 roku 151 tys./ μ l), a także spadek aktywności chitotriozydazy (w 2004 roku 12280 nmol/ml/godz., w 2006 2060 nmol/ml/godz.). Utrzymywały się niskie stężenia witaminy B12 i 25 (OH)D.

W 2007 roku chory otrzymywał imigluceraż nieregularnie z powodu własnych zaniedbań (brak dokładniejszych danych na ten temat). W 2008 roku zwiększono dawkę leku do 60 j./kg mc. co 2 tygodnie, a w 2009 roku zmniejszono do około 20 j./kg mc. co 2 tygodnie. Od 2010 roku do kwietnia 2013 roku chory nie otrzymywał imigluceraży z powodu zarówno nieregularnych dostaw leku w Polsce, jak i własnego zaniedbania. W czasie przerw w leczeniu skarżył się na nasilające się uczucie zmęczenia, bóle kostne, tendencję do łatwiejszego powstawania podbiegnięć krwawych. Stwierdzono też wzrost aktywności chitotriozydazy (w 2010 roku 8273 nmol/ml/godz., w 2012 – 7880 nmol/ml/godz.),

zwiększenie się wymiarów śledziony, spadek liczby płytek krwi (w 2010 roku 56 tys./ μ l, w 2012 – 51 tys./ μ l) i stężenia witaminy B12 i D3. Od 2012 roku opisywana kamica pęcherzyka żółciowego. W densytometrii obniżona gęstość mineralna kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku.

W kwietniu 2013 roku wznowiono leczenie imiglucerazą w dawce 35 j./kg mc. co 2 tygodnie. Kolejna (trzymiesięczna) przerwa w leczeniu nastąpiła od czerwca do września 2014 roku (również z powodu własnych zaniedbań chorego). W kolejnych miesiącach kontynuowano leczenie enzymatyczne w takiej samej dawce, jak w 2013 roku. W badaniach z 2015 roku stwierdzono małopłytkowość (liczba płytek krwi 117 tys./ μ l) oraz spadek aktywności chitotryzyny do 408 nmol/ml/godz. W październiku 2015 roku chory ponownie nie zgłosił się na podanie imiglucerazy, od tego czasu nie jest leczony enzymatycznie i nie zgłasza się na badania.

Przypadek 3: kobieta z GD1 i rakiem piersi

W 1992 roku u 42-letniej kobiety, u której rozpoczęto diagnostykę z powodu małopłytkowości i hepatosplenomegalii, rozpoznano GD1 (mutacje genu GBA: c.1226A>G [N370S] oraz c.475C>T [R120W]). Brat chorej również miał rozpoznaną GD, zmarł w 2007 roku, brak bliższych informacji na temat okoliczności i przyczyny śmierci. Pozostałe rodzeństwo chorej zdrowe. W 2004 roku pacjentka miała wykonaną cholecystektomię.

W 2007 roku kobieta wykryła podczas samokontroli guz lewej piersi. Rozpoznanie histopatologiczne ustalone po biopsji: adenocarcinoma ductale infiltrans GIII pT3M0N0. Od czerwca do października 2007 roku chora otrzymywała chemioterapię indukcyjną wg schematu FAC (6 cykli – 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), a w dniu 30.10.2007 roku miała przeprowadzoną amputację lewej piersi. Badanie histopatologiczne pooperacyjne – gruczolakorak przewodowy naciekający gruczołu piersiowego, Bloom Richardson III, DT 2,5 cm, Lgls 0/7, ER (+), PgR (+), HER (-). W styczniu i lutym 2008 roku chora otrzymała teleradioterapię uzupełniającą po zabiegu operacyjnym na obszar ściany klatki piersiowej po stronie lewej oraz na układ chłonny pachy i nadobojcza po stronie lewej (fotony X 6 MV, df 2 Gy/guz do dawki 50 Gy/25f).

Od 2001 roku kobieta otrzymywała ETZ (imigluceraza) w średniej dawce 20 j./kg mc. co 2 tygodnie. Na czas chemioterapii i radioterapii wstrzymano jednak podawanie leku z powodu braku w owym czasie jednoznacznych dowodów przemawiających za bezpieczeństwem łączenia leczenia onkologicznego z ETZ (obecnie uważa się, że ETZ nie należy przerywać podczas leczenia przeciwnowotworowego – komentarz M. Machaczka, komunikacja ustna z Arim Zimranem).

Leczenie enzymatyczne wznowiono w marcu 2008 roku w dawce 20 j./kg mc. co 2 tygodnie. Od sierpnia 2009 roku znacznie zredukowano dawkę imiglucerazy (do 800 j./kg mc./miesiąc), a od stycznia do kwietnia 2010 roku nie podawano leku. W kolejnych miesiącach wykonano jedynie trzy podania enzymu w dawce około 20 j./kg mc./podanie. Powodem takiego postępowania była ograniczona dostępność imiglucerazy na polskim rynku. Od listopada 2010 roku wznowiono leczenie ETZ w dawce 30-35 j./kg mc. co 2 tygodnie.

W czasie przerwy w leczeniu u chorej nastąpiło nasilenie zmęczenia, dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego (stawy biodrowe, kolanowe, ramienne, odcinek lędźwiowy kręgosłupa), sporadycznie występowały też krwawienia z nosa. W pozostałych cyklicznie wykonywanych badaniach bez spleno- i hepatomegalii, wyniki badań laboratoryjnych w granicach wartości prawidłowych, obserwowano wzrost aktywności chitotriozydazy, w badaniu DEXA cechy obniżonej gęstości mineralnej kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku.

W grudniu 2010 roku u chorej stwierdzono obrzęk limfatyczny lewej kończyny górnej, wielokrotne wykonywane badania obrazowe nie wykazały cech wznowy procesu nowotworowego. Pacjentka była pod stałą kontrolą onkologiczną. W sierpniu 2011 roku doznała złamania dwukostkowego podudzia lewego z podwichnięciem stawu skokowego, uraz zaopatrzony longietą U, następnie ortezą.

W październiku 2011 roku na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej i następnie w TK stwierdzono zmiany przerzutowe w płucu lewym z towarzyszącym płynem. W TK jamy brzusznej i miednicy obecne były zmiany o niejasnym charakterze (podejrzenie zmian przerzutowych) w segmentach V, VI wątroby, niejasny obraz lewych przydatków. CA125 wynosił 179,9 ng/ml (wartość prawidłowa <35 ng/ml). Badanie scyntygraficzne kości uwidoczniało zmiany podejrzane o charakter przerzutów nowotworowych w kręgach piersiowych, żebrach, miednicy i kościach czaszki oraz w lewej kości udowej. Początkowo zalecono leczenie tamoksyfenem oraz bisfosfonianami. Po 3 miesiącach takiej terapii stwierdzono progresję zmian przerzutowych w płucach i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej do 460 U/l (wartość prawidłowa 35-104 U/l). Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii i od marca do sierpnia 2012 roku podano jej osiem kursów z paklitaksemem. Po leczeniu cytostatykami stwierdzano u chorej objawy polineuropatii obwodowej (drętwienie rąk i stóp). W kwietniu 2012 roku przeprowadzono napromienianie paliatywne na obszar kręgosłupa Th8-12 wiązką fotonów o energii 15 MV (8 Gy w 1 frakcji). Uzyskano częściową regresję zmian i poprawę stanu klinicznego chorej.

Przez cały 2012 rok, równoległe z leczeniem onkologicznym, chora otrzymywała imiglucerażę. Nie obserwowano żadnych związków z tym faktem objawów niepożądanych. Od września 2012 roku prowadzono hormonoterapię drugiego rzutu anastrozolem, kontynuowano także leczenie dożylnie bisfosfonianami. W maju 2013 roku stwierdzono w badaniach obrazowych dalszą progresję procesu nowotworowego, zwłaszcza w wątrobie i płucach. Od maja do października 2013 roku pacjentka otrzymała kolejną paliatywną chemioterapię (7 kursów z kapecytabiną) i doszło do stabilizacji choroby według kryteriów RECIST. U chorej wystąpiły istotne objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego z towarzyszącą przejściową niedokrwistością. Po niepowodzeniu kolejnej próby hormonoterapii w oparciu o eksemestan (od listopada do grudnia 2013 roku) od grudnia 2013 roku chora otrzymywała paliatywną chemioterapię z winorelbina w monoterapii. Kilkakrotnie wykonano też punkcje lewej jamy opłucnowej.

Tak jak w 2012 roku w kolejnych latach chorej podawano ETZ bez żadnych objawów niepożądanych, a fakt stosowa-

nia leczenia enzymatycznego mógł spowodować dość dobrą tolerancję chemioterapii (wpływ na mielotoksyczność). W marcu 2014 roku nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego chorej z narastającą niewydolnością oddechową. Pacjentka zmarła w wieku 61 lat w 3. dobie hospitalizacji na oddziale onkologicznym.

Przypadek 4: kobieta z GD3

U 40-letniej obecnie kobiety pierwsze objawy GD (istotna splenomegalia powodująca powiększenie obwodu brzucha) pojawiły się około 2. roku życia. Po raz pierwszy trafiła do szpitala w 6. r.ż. w stanie ogólnym dobrym, z cechami hyposomii i małogłowie (obwód głowy 49 cm). Chora miała na skórze pojedyncze sińce, a także powiększoną śledzionę, sięgającą dolnym biegunem do spojenia łonowego, i powiększoną wątrobę, wystającą na 2 palce poniżej łuku żebrowego. Stwierdzono również zez zbieżny naprzemienny obu gałek ocznych, z przewagą oka prawego.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość z wartością hemoglobiny 10,2 g/dl. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe (leukocyty 4 tys./ μ l, płytki krwi 179 tys./ μ l). W RTG klatki piersiowej obecne pogłębienie kifozy piersiowej.

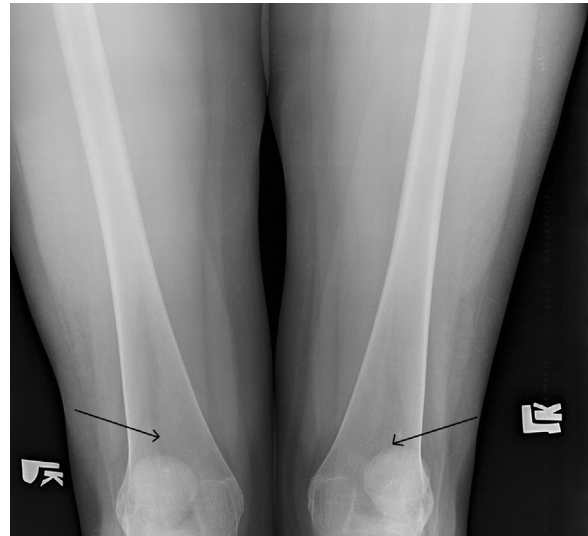
Wynik mielogramu, w którym stwierdzono liczne komórki piankowate mogące odpowiadać komórkom Gauchera, pomógł ustalić ostateczne rozpoznanie GD3. Potwierdzono je, wykonując badanie enzymatyczne i genetyczne. Aktywność glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej wynosiła 1,4 nmol/mg białka/godz. (wartość prawidłowa $5,24 \pm 0,9$ nmol/mg białka/godz.), a chitotriozydazy w surowicy 27090 nmol/ml/godz. (wartość prawidłowa <150 nmol/ml/godz.). W badaniu genetycznym stwierdzono obecność mutacji L444P (c.1448T>C) na obu allelach genu GBA. W rodzinie chorej nie stwierdzano GD.

W 1982 roku wykonano u chorej splenektomię, a w 1988 roku operację zeza (wydłużenie mięśnia prostego przyśrodkowego oka prawego o 6 mm). W 1998 roku rozpoczęto ETZ (początkowo alglucerazą, następnie imiglucerazą) w średniej dawce około 30 j./kg mc. co 2 tygodnie.

W kolejnych latach obserwowano u chorej pogłębienie się kifoskoliozy piersiowej, a także pojawienie się i progresję objawów ze strony układu nerwowego (utrzymujące się zaburzenia gałkoruchowe, wygórowane odruchy ścięgniste w kończynach górnych, tendencja do objawu Babińskiego po stronie lewej). W 2007 roku u kobiety rozwinęła się posocznica pneumokokowa z ropnym zapaleniem opon mózgowych, powikłana następnie nieswoistym zapaleniem jelit oraz zapaleniem płuc z wysiękiem opłucnowym po obu stronach. W następstwie przebytej neuroinfekcji u chorej doszło do niedosłuchu ucha prawego, a także pojawiają się zawroty głowy.

Z powodu ograniczonego dostępu do imiglucerazy w 2010 roku chorej podawano mniejszą dawkę leku, 15 j./kg mc. co 2 tygodnie, następnie wrócono do dawkowania średnio 30 j./kg mc. co 2 tygodnie. W kolejnych latach kobieta skarżyła się na okresowo nasilające się zawroty głowy, a także bóle stawów kolanowych i barkowych.

Obecnie w badaniu fizykalnym kifoskolioza piersiowa, koślawość obu stawów kolanowych z przewagą po stronie



Ryc. 9 – Deformacja o typie kolby Erlenmeyera dystalnego końca kości udowej (strzałki)

lewej, ograniczenie ruchomości w stawach barkowych we wszystkich zakresach, w badaniu neurologicznym obecna horyzontalna apraksja gałek ocznych, ograniczenie odwodzenia prawej gałki ocznej, wzmożone odruchy ścięgniste, drżenie spoczynkowe i zamiarowe, okresowo obecne pojedyncze mioklonie, mowa nieco dyzartryczna.

Podczas badania psychologicznego stwierdza się sprawność intelektualną poniżej przeciętnej, słabszą koncentrację, wolniejszy proces analizy i syntezy oraz tempa pracy, a także cechy organicznego zaburzenia nastroju, zachowania i osobowości.

W MRI ośrodkowego układu nerwowego w obrębie istoty białej obu półkul mózgowych obecne miernie nasilone obszary demielinizacyjne (brak do porównania wyników sprzed 2007 roku). W densytometrii obniżona gęstość mineralna kości w stosunku do oczekiwanej dla płci i wieku. Po wykonaniu diagnostyki obrazowej układu kostnego (zdjęcia rentgenowskie, MRI) stwierdzono lewostronną skoliozę kręgosłupa lędźwiowego, rozszczepienie kory w środkowych odcinkach trzonów obu kości ramieniowych, uniesienia i wyostrenia wyniosłości międzykłykciowych (głównie guzków przyśrodkowych) obu kości piszczelowych oraz kolbowate poszerzenia dystalnego odcinka kości udowych (Ryc. 9).

Wymiary wątroby prawidłowe, bez patologii narządu w seryjnie wykonywanych badaniach USG. W badaniach laboratoryjnych bez małopłytkowości i niedokrwistości, obecna niska aktywność chitotriozydazy, wyniki pozostałych badań również w granicach wartości prawidłowych poza obniżonym stężeniem witaminy 25(OH)D (pomimo jej suplementacji) oraz hipercholesterolemią.

Podsumowanie

Jakie są przyczyny choroby Gauchera?

Przyczyny choroby Gauchera (Gaucher disease; GD) to:

- genetycznie uwarunkowany niedobór lub brak glukocerebrozydazy, enzymu lizosomalnego rozkładającego glukozyloceramid (składnik błon komórkowych), co w konsekwencji prowadzi do:
 - gromadzenia się nierozłożonego glukozyloceramidu w komórkach układu monocytów-makrofagów (komórki Gauchera),
 - kumulacji komórek Gauchera, przede wszystkim w szpiku kostnym oraz śledzionie i wątrobie. W najcięższych postaciach choroby uszkodzeniu ulegają także neurony ośrodkowego układu nerwowego.

Kiedy należy podejrzewać chorobę Gauchera?

Chorobę tę podejrzewa się u chorych:

- z wywiadem rodzinnym wskazującym na występowanie GD (dziedziczy się ona w sposób autosomalny recesywny),
- pochodzenia aszkenazyjskiego,
- z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi niewiadomego pochodzenia,
- z niewyjaśnionymi objawami hematologicznymi (m.in. objawy skazy krwotocznej małopłytkowej),
- z niewyjaśnionym uczuciem ogólnego zmęczenia i wyczerpania,
- z hepatosplenomegalią (zarówno śledziona, jak i wątroba mogą być powiększone niezależnie od siebie),
- z dolegliwościami ze strony układu kostnego (ból, złamania patologiczne, zmiany lityczne i martwica jałowa kości).

Czy u wszystkich chorych przebieg choroby Gauchera jest taki sam?

Obraz kliniczny GD jest heterogenny i może się znacznie różnić nawet u osób z tym samym genotypem. Wyróżnia się 3 typy kliniczne GD, w zależności od niewystępowania (typ 1, GD1) lub obecności (typy 2 i 3, GD2 i GD3) objawów neurologicznych.

Typ 1:

- najczęściej spotykana i stosunkowo łagodna postać choroby (nieleczona może jednak prowadzić do narastania poważnych objawów, a nawet śmierci chorego),
- pierwsze objawy mogą pojawić się w każdym wieku, ale najczęściej występują pomiędzy 10. a 70. rokiem życia,
- w większości przypadków stwierdza się objawy hematologiczne (małopłytkowość i niedokrwistość), powiększenie śledziony i/ lub wątroby oraz zajęcie układu kostnego (ból kostny, deformacje kostne i złamania patologiczne),
- chorzy mają średnio 1,7 raza większe ryzyko rozwoju nowotworu w porównaniu z populacją ogólną.

Typ 2:

- ma bardzo agresywny przebieg (zgon chorego zwykle przed 3. rokiem życia),
- charakterystyczne są zahamowanie rozwoju psychoruchowego i narastające objawy neurologiczne spowodowane przez postępujące uszkodzenie mózgu, takie jak: trudności z polykaniem i przyjmowaniem pokarmów, tendencja do rozwoju zachłystowego zapalenia płuc,

napady laryngospazmu, sztywność mięśniowa, zez zbieżny i opistotonus,

- bardziej nasilone objawy trzewne i hematologiczne niż w GD1.

Typ 3:

- ma ciężki przebieg i nieleczony prowadzi zwykle do zgonu przed okresem wczesnodorosłym,
- pierwsze objawy w okresie dziecięcym, zwykle przed 2. rokiem życia, choć czasem dopiero u nastolatków,
- poza objawami hematologicznymi, trzewnymi i kostnymi charakterystycznymi dla GD1 w GD3 następuje także uszkodzenie neuronów ośrodkowego układu nerwowego. Początkowo stwierdza się nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, a z czasem dochodzi do nasilenia innych objawów neurologicznych.

Jakie badania wykonuje się w celu potwierdzenia podejrzenia choroby Gauchera?

U osób z objawami sugerującymi GD:

- rozpoznanie GD stawia się na podstawie wyników badania enzymatycznego (stwierdzenie obniżonej lub nieobecnej aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry),
- potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się poprzez wykonanie badania genetycznego (wykazanie mutacji w genie GBA1),
- badanie szpiku kostnego (biopsja aspiracyjna i, bardziej dokładna w przypadku GD, trepanobiopsja), biopsja śledziony (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) czy badanie usuniętego węzła chłonnego nie jest konieczne do rozpoznania GD. W praktyce jednak, ze względu na charakter objawów występujących u chorych z nierozpoznaną GD, badania te są wykonywane i mogą ujawnić obecność komórek Gauchera. Wśród osób, u których w rodzinach występuje GD, czy o pochodzeniu aszkenazyjskim należy od razu wykonać badania enzymatyczne, a następnie genetyczne,
- stwierdzenie podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy (uwalnianego przez aktywowane makrofagi) również wskazuje na GD.

Gdzie leczy się chorobę Gauchera?

W przypadku postawienia rozpoznania GD:

- każdy chory powinien być leczony w ośrodku referencyjnym najbliższym miejsca zamieszkania (np. w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie),
- decyzje dotyczące rozpoczęcia leczenia (w tym dawki leku), kontynuowania oraz zakończenia leczenia chorego w Programie Lekowym podejmuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych,
- wszyscy chorzy (zarówno mający objawy, jak i bezobjawowi) powinni odbywać co 6 miesięcy wizyty kontrolne w ośrodkach referencyjnych,
- w przypadku uczestnictwa chorego w Programie Lekowym i refundacji terapii należy co 6 miesięcy przysyłać kartę monitorowania terapii do Zespołu Koordynacyjnego ds. chorób Ultrazadkowych.

Jak leczy się chorobę Gauchera?

Bardzo ważne jest jak najszybsze rozpoznanie GD i ustalenie wskazań do wdrożenia leczenia, ponieważ może dojść do poważnych powikłań z zakresu zajętych przez chorobę układu krwiotwórczego i kostnego oraz narządów mięszczywych, a nawet do śmierci chorego.

Leki stosowane w GD:

- ETZ, czyli enzymatyczna terapia zastępcza (w Polsce imigluceraza, refundowana u osób z GD1 i GD3; welagluceraza alfa refundowana u osób z GD1), polegająca na dożylnym podawaniu choremu syntetycznej glukocerebrozydazy i umożliwiająca prawidłowe rozkładanie glukozyloceramidu. Wdraża się ją u wszystkich dzieci z GD1 i GD3 oraz u dorosłych z objawową GD1, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia (z niedokrwistością, krwawieniami, powiększeniem wątroby lub śledziony czy też zajęciem układu kostnego). ETZ nie wpływa na objawy neurologiczne w GD2 i GD3, ponieważ stosowane leki nie przechodzą przez barierę krew–mózg,
- w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci GD można stosować również SRT, czyli doustną terapię polegającą na redukcji ilości substratu (nierefundowane w Polsce miglustat i eliglustat), hamującą tworzenie się glukozyloceramidu,
- wspomagające leczenie objawowe w uzasadnionych przypadkach (np. bisfosfoniany zgodnie z ogólnymi wskazaniami do ich stosowania, przetoczenia preparatów krwio pochodnych, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwbólowe).

Jakie dawki leków podaje się w chorobie Gauchera?

W przypadku ETZ:

- 15–60 j./kg mc. w powolnym wlewie dożylnym co 2 tygodnie przez całe życie chorego,
- wysokość dawki zależy od wieku chorego, ciężkości i szybkości postępowania choroby oraz jej wpływu na jakość życia,
- zalecana dawka początkowa leku u dorosłych z ciężkim przebiegiem choroby i u dzieci to 60 j./kg mc. podawane co 2 tygodnie, a u pozostałych dorosłych 30–45 j./kg mc.
- stopniowe zmniejszanie dawek leku rozważa się w przypadku osiągnięcia przez chorego wszystkich celów terapeutycznych,
- decyzję o zmniejszaniu dawki należy podejmować bardzo ostrożnie u chorych z poważnymi objawami ze strony układu kostnego, zajęciem serca lub płuc, a także u dzieci,
- u osób z grupy o ciężkim przebiegu choroby i u dzieci dawki zmniejsza się bardzo powoli (o 15–25%), raz co 6 miesięcy, u pozostałych osób o 25–50%,
- jeśli podczas oceny stanu chorego nadal będą spełnione wszystkie cele terapeutyczne, można dojść do minimalnej dawki podtrzymującej 30 j./kg mc. co dwa tygodnie (osoby z ciężkim przebiegiem choroby i dzieci) lub 15 j./kg mc. co dwa tygodnie (pozostali chorzy),
- w przypadku pogorszenia stanu chorego należy wrócić do najniższej dawki, przy której spełnione były cele terapeutyczne.

W przypadku SRT:

- miglustat doustnie w dawce 100 mg trzy razy na dobę (niższą dawkę stosuje się u osób z upośledzoną funkcją nerek),
- eliglustat 84 mg dwa razy na dobę u osób, których organizm rozkłada lek z normalną szybkością; raz na dobę u osób, których organizm rozkłada lek powoli.

Czy z leczeniem choroby Gauchera związane jest występowanie objawów niepożądanych?

Podczas stosowania ETZ:

- wyjątkowo dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych,
- u części osób powstają przeciwciała klasy IgG przeciwko stosowanemu białku (egzogennej glukocerebrozydazie), ale bardzo rzadko powodują one obniżenie klinicznej skuteczności leczenia,
- jeśli dochodzi do szybko narastającej małopłytkowości i niedokrwistości, należy rozważyć współwystępowanie zaburzeń autoimmunologicznych.

Podczas stosowania SRT:

- z przyjmowaniem miglustatu związane są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, utrata wagi ciała, drżenia, drgawki i parestezje,
- eliglustat nie jest wskazany u osób rozkładających go z bardzo dużą szybkością z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Jakie postępowanie wdraża się w przypadku nieskuteczności enzymatycznej terapii zastępczej?

Jeśli wdrożenie ETZ nie przynosi oczekiwanych efektów, należy:

- wziąć pod uwagę możliwe inne przyczyny objawów, np. niedokrwistość z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zakażenie HIV,
- przeprowadzić oznaczenie przeciwciał przeciw imiglucerazie lub welaglucerazie alfa, w zależności od tego którym lekiem pacjent jest leczony,
- rozważyć zwiększenie dawkowania leku do dawki maksymalnej, 60 j./kg mc.

W przypadku stwierdzenia zupełnego braku skuteczności leczenia w maksymalnej dawce podawanej przez 12 miesięcy należy rozważyć odstawienie leku i w ciężkich przypadkach przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek hematopoetycznych.

Jakie badania kontrolne należy przeprowadzać u osób z chorobą Gauchera?

W celu monitorowania stanu chorych:

- wykonuje się badania laboratoryjne,
 - morfologia krwi z rozmazem i określenie aktywności chitotriozydazy w osoczu,
 - w zależności od nieprawidłowości stwierdzanych podczas badania wstępnego także czas protominowy i kefalinowy, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie witamin B12 i D, glukozy oraz cholesterolu,
 - stężenie wapnia i fosforu w osoczu oraz moczu, izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej, parathormonu i kalcydiolu w celu oceny metabolizmu kostnego.

- przeprowadza się ocenę poszczególnych układów, które mogą zostać zajęte przez chorobę:
 - ultrasonografia jamy brzusznej lub dokładniejsze badanie rezonansu magnetycznego w celu oceny hepatosplenomegalii,
 - rezonans magnetyczny kości długich kończyn dolnych w celu oceny kości,
 - DEXA w lokalizacji kręgosłupa lędźwiowego (L1-L4) oraz bliższego końca kości udowej w celu oceny gęstości mineralnej kości,
 - EKG w celu oceny układu krążenia, dokładniejszy monitoring w przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego,
- prowadzi się obserwację w kierunku występowania nowotworów,
- obserwuje się dynamikę rozwoju objawów neurologicznych (u chorych z GD3): badania u doświadczonego neurologa co 3 miesiące w czasie 1. roku życia, później co 6 miesięcy,
- w zależności od innych objawów kieruje się na coroczne konsultacje specjalistyczne do neurologa, kardiologa, ortopedy, okulisty i psychologa.

Summary

What are the causes of Gaucher disease?

Gaucher disease (GD) is caused by:

- genetically determined deficiency or absence of glucocerebrosidase, a lysosomal enzyme that digests glucosylceramide (a component of cellular membranes), which consequently results in:
 - accumulation of excessive glucosylceramide in cells of the monocyte-macrophage system (Gaucher cells),
 - accumulation of Gaucher cells primarily in bone marrow, and in spleen and liver. In most severe forms of the disease, damage to neurons of the central nervous system occurs.

When should Gaucher disease be suspected?

Gaucher disease is suspected in patients with:

- family medical history indicating the occurrence of GD (it occurs through an autosomal recessive inheritance),
- Ashkenazi origin,
- serious neurological complications of unknown origin
- unexplained haematological manifestations (such as symptoms of thrombocytopenic hemorrhagic diathesis),
- unexplained feeling of fatigue and exhaustion,
- hepatosplenomegaly (both spleen and liver may become enlarged independently of each other),
- skeletal complications (bone pain, pathological fractures, lytic lesions and osteonecrosis).

Is the course of Gaucher disease similar in all patients?

Clinical picture of GD is heterogeneous and can differ even in individuals with identical genotypes. There are three clinical types of GD, depending on the presence (type 1, GD

1) or presence (types 2 and 3, GD2 and GD3) of the neurological involvement.

Type 1:

- most common and a relatively mild form of GD (although untreated can lead to an increase in serious complications, even death),
- first symptoms may present at any age, usually between the ages of 10 and 70 years,
- in majority of cases haematological manifestations (thrombocytopenia and anaemia), splenomegaly and/or hepatomegaly and skeletal involvement (bone pain, bone abnormalities and pathological fractures) are observed,
- patients have on average 1.7 times increased risk of developing cancer compared with a general population.

Type 2:

- characterised by a very aggressive course of disease (patient death usually occurs before the age of three),
- characteristic are inhibition of psychomotor development and accumulating neurological manifestations, resulting from progressive brain damage, such as: difficulties with swallowing and food intake, susceptibility to develop aspiration pneumonia, laryngospasm episodes, muscular rigidity, esotropia, opisthotonus,
- more severe visceral and haematological manifestations than in GD1.

Type 3:

- has a severe course and untreated leads to death before early adulthood,
- first symptoms present in childhood, usually before the age of two, occasionally during adolescence,
- besides haematological, visceral and skeletal involvement characteristic to GD1, an additional damage to neurons of the central nervous system occurs in GD3. Initially, abnormal eye movements are reported, which are followed by a progression of other neurological manifestations.

What clinical tests are performed to confirm the diagnosis of Gaucher disease?

In patients with manifestations indicating GD:

- diagnosis of GD is based on the results of an enzymatic assay (confirmation of reduced or absent glucocerebrosidase activity in circulating leukocytes or skin fibroblasts),
- confirmation of the diagnosis is further obtained through a genetic test (confirmation of GBA1 gene mutation)
- bone marrow analysis (*aspiration biopsy* and *trepanobiopsy*, which is more accurate in GD diagnosis), spleen biopsy (*fine-needle aspiration biopsy*) or analysis of an extracted lymph node are not essential for diagnosis of GD. In practice however, due to the nature of symptoms occurring in patients with undiagnosed GD, these examinations are routinely performed and often reveal the presence of Gaucher cells (large acidophilic histiocytes with an eccentric nucleus). Amongst individuals with a family history of GD, or of Ashkenazi origin, the enzymatic assay followed by the genetic test should be performed as soon as possible,
- confirmation of an increased activity of chitotriosidase (enzyme released by activated macrophages) also indicates GD.

Where can Gaucher disease be treated?

Following the confirmation of GD diagnosis:

- every patient should be treated in a centre closest to their place of residence (for example in Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases clinic of the Children's Memorial Health Institute in Warsaw),
- decisions regarding the initiation (including drug doses), continuation and termination of treatment as part of the the Drug Programme are made by the Coordinating Panel for Ultra-rare Diseases,
- all patients (including symptomatic and asymptomatic patients) should attend control visits in their respective reference centres every 6 months,
- for patients participating in the Drug Programme and treatment refund, their treatment monitoring card must be forwarded to the Coordinating Panel for Ultra-rare Diseases every 6 months.

How is Gaucher disease treated?

Prompt diagnosis of GD and preparation of guidelines for treatment implementation are vital, as serious complications, or even death, may arise from the involvement of haematological and skeletal systems and parenchymal organs.

Drugs used in GD:

- ERT, enzyme replacement therapy (in Poland, imiglucerase, which is refunded for patients with GD1 and GD3; and velaglucerase alfa, refunded for patients with GD1 are used), which involves an intravenous administration of synthetic glucocerebrosidase, allowing a correct digestion of glucosylceramide. This treatment is introduced in all children with GD1 and GD3, and in adults with symptomatic GD1 who fulfill the criteria for treatment inclusion (anaemia, bleeding, splenomegaly and/or hepatomegaly and skeletal involvement). ERT does not have an impact on the neurological manifestations observed in GD2 and GD3 because the drugs do not cross the blood-brain barrier,
- for treatment of mild and moderate forms of GD, SRT, substrate reduction therapy, can also be used. SRT (orally administered miglustat and eliglustat, not refunded in Poland), inhibits the formation of glucosylceramide,
- in justified cases, a supportive symptomatic treatment may be introduced (e.g. bisphosphonates, given in accordance with to their general administration instructions, transfusion of blood products, antiepileptic drugs, painkillers).

What drug doses are administered in Gaucher disease?

For ERT treatment:

- 15-60 units/kg bw in slow intravenous infusion every 2 weeks throughout the lifetime of patient,
- dose level depends on the age of patient, severity and rate of disease progression and its impact on quality of life,
- recommended initial dose in adults with severe course of the disease and in children is 60 units/kg bw administered every 2 weeks; in other adult patients 30-45 units/kg bw,

- gradual reduction of the dose is considered when all therapeutic goals have been achieved by the patient,
- decision to reduce the dose must be made very carefully for patients with serious manifestations involving skeletal system, involvement of heart or lungs, and in children,
- in patients with a severe course of the disease and in children doses must be reduced very slowly (by 15-25%), and only once in every 6 months; in other patients by 25-50%,
- if at the assessment of patient condition all the therapeutic goals are maintained, a minimum maintenance dose of 30 units/kg bw every 2 weeks (patients with severe course of the disease and children), or 15 units/kg bw every 2 weeks (other patients) can be introduced,
- If the patient's condition worsens, the lowest dose at which all the therapeutic goals had previously been achieved must be re-introduced.

For SRT treatment:

- miglustat orally at a dose of 100 mg three times daily (a lower dose is administered to patients with kidney dysfunction),
- eliglustat 84 mg twice daily for patients that metabolise the drug with normal speed; once daily for patients that metabolise the drug slowly.

Are there any side effects associated with the treatment of Gaucher disease?

During ERT treatment:

- side effects occur exceptionally rare,
- in a subset of patients, IgG antibodies against the exogenous glucocerebrosidase protein can be raised, but very rarely cause a reduction in clinical efficacy of the treatment,
- if an accelerated development of thrombocytopenia and anaemia occur, a co-existence of an autoimmune disorder must be considered.

During SRT treatment:

- digestive system complaints, weight loss, tremors, convulsions and paresthesia are associated with miglustat treatment
- eliglustat is not recommended for patients in whom an isoenzyme CYP2D6 metabolises the drug very quickly.

What procedure is introduced when ERT is ineffective?

If ERT treatment does not demonstrate the expected benefits, one must:

- consider other possible causes for the disease symptoms, for example anaemia due to bleeding in the digestive system, autoimmune hepatitis, HIV infection,
- perform antibody determination against imiglucerase and velaglucerase alfa (depending on which drug was used),
- consider a dose increase to the maximum dose of 60 units/kg bw.

If the treatment remains to be completely ineffective at the maximum dose administered over 12 months, a withdrawal of the drug, and in severe cases, allogeneic transplantation of haematopoietic stem cells must be considered.

What control tests must be performed in patients with Gaucher disease?

For monitoring of the patient's condition:

- laboratory tests are performed,
 - blood morphology with smear and determination of chitotriosidase activity in plasma,
 - depending on the type of abnormalities determined during the initial examination, also prothrombin time and kaolin-cephalin clotting time, activity of liver enzymes, vitamin B12 and D, glucose and cholesterol levels
 - levels of calcium and phosphorus in plasma and urine, alkaline phosphatase bone isoenzyme, parathormone and calcidiol in order to assess the bone metabolism.
- evaluation of the systems that might be affected by the disease is performed:
 - ultrasound or, a more accurate, magnetic resonance examination of abdominal cavity to assess hepatosplenomegaly,
 - magnetic resonance of bones to assess the bone mass/skeleton,
 - bone densitometry (DEXA) in the area of lumbar spine (L1-L4) or proximal femur to assess the bone mineral density,
 - ECG to assess the circulatory system (a closer monitoring is required if pulmonary hypertension is confirmed)
- monitoring for the development of cancer,
- monitoring of the development of neurological manifestations (in patients with GD3): examination by an experienced neurologist every 3 months during the first year of life, then every 6 months,
- depending on other symptoms, patients are referred for annual consultations with a specialist neurologist, cardiologist, orthopedist, ophthalmologist and psychologist.

Wkład autorów/authors' contributions

PH – koncepcja pracy, interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; MB-M – koncepcja pracy, zbieranie i interpretacja danych w odniesieniu do zagadnień pediatrycznych i genetycznych, wprowadzanie poprawek do całości tekstu, weryfikacja całości tekstu; MK-W – koncepcja pracy, interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; MW – koncepcja pracy, interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; MB – koncepcja i projekt pracy; AM-K – zbieranie i interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu; AS – koncepcja pracy, interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; MM – koncepcja pracy, interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu.

Wszyscy autorzy zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

PH – otrzymywał honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme, jest

też konsultantem firm Shire i Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme, otrzymuje od nich honoraria za wygłaszanie wykładów; MB-M – otrzymywał honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme; MK-W – otrzymywała honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme; MW – otrzymywał honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme; MB – otrzymywał honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme; AM-K – nie zgłasza konfliktu interesów; AS – w trakcie tworzenia wytycznych był pracownikiem firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme; MM – otrzymywał honoraria za udział w spotkaniach ekspertów od firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme, jest też konsultantem firm Shire i Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme, otrzymuje od nich honoraria za wygłaszanie wykładów.

Finansowanie/Financial support

Wytyczne powstały dzięki wsparciu firmy Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme. Firma Sanofi-Aventis sp. z o.o., Sanofi Genzyme finansowała też prace redakcyjne wykonane przez firmę Proper Medical Writing Sp. z o.o.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Podziękowania/Acknowledgements

Autorzy pragną podziękować firmie Proper Medical Writing Sp. z o.o., a w szczególności dr Marii Kołtowskiej-Haggström i dr Aleksandrze Cwalinie za pomoc w przygotowaniu i redakcji pracy.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301-306.
- [2] Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):163-175.
- [3] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-1271.
- [4] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-583.
- [5] Mistry P, Germain DP. Phenotype variations in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006 Mar;27 Suppl 1:S3-S10.
- [6] Kleintienne G. Ocena wyników enzymatycznego leczenia substytucyjnego polskich i litewskich pacjentów z chorobą Gauchera w zależności od fenotypu i genotypu

- (niepublikowana rozprawa doktorska). Warszawa: Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”; 2007.
- [7] Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inher Metab Dis* 2008;31:337–349.
 - [8] Scott SA, Edelmann L, Liu L, Luo M, Desnick RJ, Kornreich R. Experience with carrier screening and prenatal diagnosis for sixteen Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Hum Mutat* 2010;31:1240–1250.
 - [9] Fairley C, Zimran A, Phillips M, Cizmarik M, Yee J, Weinreb N, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008;31(6):738–744.
 - [10] Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol* 2015;90 Suppl 1:S12–S18.
 - [11] Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003;53(3):387–395.
 - [12] Uyama E, Takahashi K, Owada M, Okamura R, Naito M, Tsuji S, et al. Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, valvular heart disease, deformed toes and leptomenigeal fibrous thickening in adult siblings: a new syndrome associated with beta-glucocerebrosidase deficiency and a mosaic population of storage cells. *Acta Neurol Scand* 1992;86(4):407–420.
 - [13] Ida H, Iwasawa K, Kawame H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. *Hum Genet* 1995;95(6):717–720.
 - [14] Diaz GA, Gelb BD, Risch N, Nygaard TG, Frisch A, Cohen JJ, et al. Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid beta-glucosidase mutations. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1821–1832.
 - [15] Park JK, Koprivica V, Andrews DQ, Madike V, Tayebi N, Stone DL, et al. Glucocerebrosidase mutations among African-American patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Med Genet* 2001;99(2):147–151.
 - [16] Concolino D, Mussari A, Filocamo M, Strisciuglio P. Rare compound heterozygosity for IVS2 +1G>A and R170P in an Italian patient with Gaucher disease type 1. *Clin Genet* 2003;64(3):261–262.
 - [17] Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(6):603–608.
 - [18] Tylki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet* 1996;4(6):334–337.
 - [19] Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis* 2010;33(4):339–346.
 - [20] Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:81–106.
 - [21] Grabowski GA. Delivery of lysosomal enzymes for therapeutic use: glucocerebrosidase as an example. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3(6):771–782.
 - [22] Markuszewska-Kuczyńska A, Klimkowska M, Regenthal S, Bulanda A, Kämpe Björkqvall C, Machaczka M. Atypical cytomorphology of Gaucher cells is frequently seen in bone marrow smears from untreated patients with Gaucher disease type 1. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53(1):62–69.
 - [23] Becker JG, Pastores GM, Di Rocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1):129–131.
 - [24] Burrow TA, Barnes S, Grabowski GA. Prevalence and management of Gaucher disease. *Pediatric Health Med Ther* 2011;2:59–67.
 - [25] Bennett LL, Mohan D. Gaucher disease and its treatment options. *Ann Pharmacother* 2013;47(9):1182–1193.
 - [26] Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:77.
 - [27] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172(4):447–458.
 - [28] Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;86(1):110–115.
 - [29] Dahl N, Lagerström M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbotnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47(2):275–278.
 - [30] Machaczka M, Kämpe Björkqvall C, Wieremiejczyk J, Paucar Arce M, Myhr-Eriksson K, Klimkowska M, et al. Impact of imiglucerase supply shortage on clinical and laboratory parameters in Norrbotnian patients with Gaucher disease type 3. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(1):65–71.
 - [31] Dziełak D, Włodarczyk J, Iłowiecka K. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 r. http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/9/1/koszty_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf. Data dostępu: 18.02.2017.
 - [32] Markuszewska-Kuczyńska A, Machaczka M. Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2015;46:149–157.
 - [33] Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(4):657–689.
 - [34] Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):52–60.
 - [35] Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012;11(11):986–998.
 - [36] Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: Disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):173–182.
 - [37] Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50(3):212–217.
 - [38] Stone DL, Ginns EI, Krasnewich D, Sidransky E. Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2000;64(2):140–142.
 - [39] Machaczka M. Zarys problemu chorób rzadkich na podstawie omówienia serii przypadków pacjentów z

- chorobą Gauchera. *PrzypadkiMedyczne* 2016;81: 378–384.
- [40] Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A13–A24.
 - [41] Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008;73(5):430–440.
 - [42] Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):438–447.
 - [43] Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71(3):205–211.
 - [44] Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):319–336.
 - [45] Weinreb, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71(6):576–588.
 - [46] Damiano AM, Pastores GM, Ware Jr JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res* 1998;7(5):373–386.
 - [47] Packman W, Crosbie TW, Behnken M, Eudy K, Packman S. Living with Gaucher disease: Emotional health, psychosocial needs and concerns of individuals with Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2010;152A(8): 2002–2010.
 - [48] Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):110–122.
 - [49] Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease - Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980;133(2):107–118.
 - [50] Machaczka M, Paucar M, Björkvall CK, Smith NJ, Cox TM, Forsgren L, et al. Novel hyperkinetic dystonia-like manifestation and neurological disease course of Swedish Gaucher patients. *Blood Cells Mol Dis* 2016 Oct 21 [Epub ahead of print].
 - [51] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84(10):694–696.
 - [52] Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2013;161:832–842.
 - [53] Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):235–246.
 - [54] Markuszewska-Kuczyńska A, Kämpe Björkvall C, Lorenz F, Kleinotiene G, Klimkowska M, Machaczka M. Długotrwała pancytopenia po chemioterapii jako objaw demaskujący chorobę Gauchera u pacjentki z rakiem płuca. *Acta Haematol Pol* 2014;45(3):294–300.
 - [55] Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The under-recognized progressive nature of N370S Gaucher disease and high risk of cancer in 403 patients. *Am J Hematol* 2009;84:208–214.
 - [56] Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher Disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):177–195.
 - [57] Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol* 2008;83(12):896–900.
 - [58] Barrett MJ, Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Irun P, Garcia-Rodriguez B, et al. Greater risk of parkinsonism associated with non-N370S GBA1 mutations. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(3):575–580.
 - [59] Machaczka M, Rucinska M, Skotnicki AB, Jurczak W. Parkinson's syndrome preceding clinical manifestation of Gaucher's disease. *Am J Hematol* 1999;61(3):216–217.
 - [60] Yang NY, Lee YN, Lee HJ, Kim YS, Lee SJ. Glucocerebrosidase, a new player changing the old rules in Lewy body diseases. *Biol Chem* 2013;394(7): 807–818.
 - [61] Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, Sidransky E, et al. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain* 2014;137:834–848.
 - [62] Langeveld M, de Fost M, Aerts JM, Sauerwein HP, Hollak CE. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40(3):428–432.
 - [63] Zimmermann A, Grigorescu-Sido P, Rossmann H, Lackner KJ, Drugan C, Al Khzouz C, et al. Dynamic changes of lipid profile in Romanian patients with Gaucher disease type 1 under enzymereplacement therapy: a prospective study. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(3):555–563.
 - [64] vom Dahl S, Mönnighoff I, Häussinger D. Decrease of plasma taurine in Gaucher disease and its sustained correction during enzyme replacement therapy. *Amino Acids* 2000;19(3–4):585–592.
 - [65] Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(1):21–27.
 - [66] Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138(6):676–686.
 - [67] Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1905–1909.
 - [68] Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al., International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher Disease Type 1: Revised Recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41(suppl 5):15–22.
 - [69] Aerts JM, Kallemeyjn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3): 605–619.
 - [70] Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013;8(11): e79732.
 - [71] Sokołowska B. Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera i Niemann-Picka. *Acta Haematol Pol* 2014;45:216–220.
 - [72] Tyłki-Szymańska A, Groener JE, Kamiński ML, Ługowska A, Jurkiewicz E, Czartoryska B. Gaucher disease due to

- saposin C deficiency, previously described as non-neuronopathic form—no positive effects after 2-years of miglustat therapy. *Mol Genet Metab* 2011;104(4): 627–630.
- [73] Boot RG, Hollak CE, Verhoek M, Alberts C, Jonkers RE, Aerts JM. Plasma chitotriosidase and CCL18 as surrogate markers for granulomatous macrophages in sarcoidosis. *Clin Chim Acta* 2010;411(1–2):31–36.
- [74] Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472–476.
- [75] Lorenz F, Pawłowicz E, Klimkowska M, Beshara S, Bulanda Brustad A, Skotnicki AB, et al. Ferritinemia and serum inflammatory cytokines in Swedish adults with Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis* 2016 Oct 20 [Epub ahead of print].
- [76] Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Iolascon G. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther* 2014;31(12):1197–1212.
- [77] Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985;22–64.
- [78] Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:13–20.
- [79] Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:723–732.
- [80] Giuffrida G, Cingari MR, Parrinello N, Romano A, Triolo A, Franceschino M, et al. Bone turnover markers in patients with type 1 Gaucher disease. *Hematol Rep* 2012;4:e21.
- [81] Machaczka M, Markuszewska-Kuczyńska A, Regenthal S, Jurczyszyn A, Gałązka K, Wahlin BE, et al. Clinical utility of different bone marrow examination methods in the diagnosis of adults with sporadic Gaucher disease type 1. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(11):587–592.
- [82] Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol* 2014;6(9):657–668.
- [83] Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady TJ, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(6):802–808.
- [84] Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol* 2000;29(10):563–571.
- [85] Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001;30(9):496–503.
- [86] Vlieger EJ, Maas M, Akkerman EM, Hollak CE, Den Heeten GJ. Vertebra disc ratio as a parameter for bone marrow involvement and its application in Gaucher disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26(5):843–848.
- [87] Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging - initial experience. *Radiology* 2003;229(2):554–561.
- [88] Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocić M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol* 2007;62(1):132–137.
- [89] Poll LW, Cox ML, Godehardt E, Steinhof V, vom Dahl S. Whole body MRI in type I Gaucher patients: evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):53–59.
- [90] vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1045–1064.
- [91] Nazzareno G, Humbert M, Vachier J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia* 2015;73(12):1127–1206.
- [92] Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklik - Podręcznik chorób wewnętrznych* 2016. Warszawa: Medycyna Praktyczna; 2016.
- [93] Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):103–109.
- [94] Ringden O, Groth CG, Erikson A, Bäckman L, Granqvist S, Månsson JE, et al. Long-term follow-up of the first successful bone marrow transplantation in Gaucher disease. *Transplantation* 1988;46:66–70.
- [95] Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464–1470.
- [96] Lebowitz JH. A breach in the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(41):14485–14486.
- [97] Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, Goker-Alpan O, Grabowski G, Cohn GM, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglycerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med* 2014;16(5):359–366.
- [98] Rosenbaum H. Management of women with Gaucher disease in the reproductive age. *Thromb Res* 2015;135(Suppl 1):S49–S51.
- [99] Lau H, Belmatoug 2, Deegan P, Goker-Alpan O, Schwartz IV, Shankar SP, et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells Mol Dis* 2016 Oct 20 [Epub ahead of print].
- [100] Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen JJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58–66.
- [101] Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113(2):112–119.
- [102] Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995 Oct;96(4 Pt 1):629–637.
- [103] Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):119–126.
- [104] Zimran A, Abrahamov A, Elstein D. Children with type I Gaucher disease: growing into adulthood with and without enzyme therapy. *Isr Med Assoc J* 2000;2(2):80–81.
- [105] Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90(2):157–163.
- [106] Grabowski GA, Golembo M, Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. *Mol Genet Metab* 2014;112:1–8.

- [107] Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, Hollak CE, Zhang L, Yee J, et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med* 2009;11(2):92–100.
- [108] Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2013;36:543–553.
- [109] Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010;115(23):4651–4656.
- [110] Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013;88(3):179–184.
- [111] Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* 2013;88(3):166–171.
- [112] Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2015;90(7):577–583.
- [113] Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol* 2015;90(7):584–591.
- [114] Smith L, Rhead W, Charrow J, Shankar SP, Bavdekar A, Longo N, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):164–171.
- [115] Pastores GM, Shankar SP, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Amato DJ, et al. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol* 2016;91(7):661–665.
- [116] Cox TM, Amato D, Hollak CE, Luzy C, Silkey M, Giorgino R, et al., Miglustat Maintenance Study Group. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:102.
- [117] Machaczka M, Hast R, Dahlman I, Lerner R, Klimkowska M, Engvall M, et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci* 2012;117:28–34.
- [118] Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol* 2008;64(5):514–522.
- [119] Scott LJ. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. *Drugs* 2015;75(14):1669–1678.
- [120] Shayman JA. The design and clinical development of inhibitors of glycosphingolipid synthesis: will invention be the mother of necessity? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:46–60.
- [121] Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(7):695–706.
- [122] Cox TM, Drellichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9985):2355–2362.
- [123] Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl. 5):4–14.
- [124] Piran S, Roberts A, Patterson MA, Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis* 2009;43(3):289–293.
- [125] Weinreb NJ, Finegold DN, Feingold E, Zeng Z, Rosenbloom BE, Shankar SP, et al. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:64.
- [126] Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2013;172(1):39–43.
- [127] Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Diseases* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.008> [Epub ahead of print].
- [128] Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al., International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7(2):105–110.
- [129] Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004;104(5):1253–1257.
- [130] Mikosch P. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Gaucher disease and bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(5):665–681.
- [131] Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD005324.
- [132] Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(23–24):609–624.
- [133] Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002;77:91–98.
- [134] Lo SM, Stein P, Mullaly S, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Expanding spectrum of the association between type 1 Gaucher disease and cancers: A series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types—correlation with genotype and phenotype. *Am J Hematol* 2010;85:340–345.
- [135] Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: Clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inher Metab Dis* 2011;34:643–650.
- [136] Program Lekowy B.23. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>. Data dostępu: 03.10.2016.
- [137] Program Lekowy B.60. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>. Data dostępu: 03.10.2016.
- [138] Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93(3):1288–1292.
- [139] Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K, Pawlak-Buś K, Jeka S, Kucharska E, et al. Diagnosis and treatment of

-
- osteoporosis -recommendations of the Polish Society of Rheumatology 2015. *Forum Reumatol* 2015;1:12-24.
- [140] Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* 2017;37:25-32.
- [141] Weinreb NJ, Kaplan P. The history and accomplishments of the ICGG Gaucher registry. *Am J Hematol* 2015;90(Suppl 1):S2-S5.